

107.

J:03/13439

PCT/JPC3/13439

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

RECEIVED	
04 DEC 2003	
WIPO	PCT

21-10-03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年 1 0 月 2 1 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 3 0 6 1 0 1  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 2 - 3 0 6 1 0 1 ]

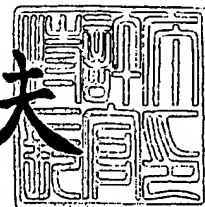
出      願      人                      麒麟麦酒株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 1 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 5 9 5 3

【書類名】 特許願

【整理番号】 13840301

【提出日】 平成14年10月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/00

【発明の名称】 N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩の結晶形

【請求項の数】 23

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市萩原町100-1 麒麟麦酒株式会社 医薬カンパニー 生産本部内

【氏名】 松 永 直 樹

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市萩原町100-1 麒麟麦酒株式会社 医薬カンパニー 生産本部内

【氏名】 吉 田 哲

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市萩原町100-1 麒麟麦酒株式会社 医薬カンパニー 生産本部内

【氏名】 吉 野 綾 子

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市萩原町100-1 麒麟麦酒株式会社 医薬カンパニー 生産本部内

【氏名】 中 島 達 雄

【特許出願人】

【識別番号】 000253503

【住所又は居所】 東京都中央区新川二丁目10番1号

【氏名又は名称】 麒麟麦酒株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100075812

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 吉 武 賢 次

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 中 村 行 孝

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094640

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 紺 野 昭 男

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100107342

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 横 田 修 孝

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100111730

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 伊 藤 武 泰

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 087654

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩の結晶形

【特許請求の範囲】

【請求項1】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの医薬上許容される塩の結晶。

【請求項2】

塩が、無機酸塩または有機酸塩である、請求項1に記載の結晶。

【請求項3】

塩が、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、およびマレイン酸塩からなる群より選択されるものである、請求項1または2に記載の結晶。

【請求項4】

経口医薬製剤に適したものである、請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶。

【請求項5】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの、塩酸塩I型結晶、塩酸塩II型結晶、トルエンスルホン酸塩I型結晶、トルエンスルホン酸塩II型結晶、またはマレイン酸塩II型結晶である、請求項1～4のいずれか一項に記載の結晶。

【請求項6】

塩酸塩I型結晶が、塩酸一付加および一水和物であり、

塩酸塩II型結晶が、塩酸一付加物であり、

トルエンスルホン酸塩I型結晶が、トルエンスルホン酸一付加および一水和物であり、かつ、

トルエンスルホン塩II型結晶が、トルエンスルホン酸一付加および水和物である、請求項5に記載の結晶。

【請求項7】

結晶が、塩酸塩I型結晶であって、

粉末X線回析において、下記回折角(2θ)に20%以上の相対強度を示すピークを有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

表A-1

回折角(2θ)
8.76 ± 0.1
11.47 ± 0.1
15.28 ± 0.1
17.16 ± 0.1
17.53 ± 0.1
18.80 ± 0.1
20.02 ± 0.1
22.59 ± 0.1
23.02 ± 0.1
25.32 ± 0.1
25.43 ± 0.1
26.27 ± 0.1
26.63 ± 0.1
27.00 ± 0.1
28.57 ± 0.1

【請求項8】

結晶が、塩酸塩I型結晶であって、

粉末X線回析において下記の回折角(2θ)および相対強度を示すものである、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

表1

回折角(2θ)	相対強度(>20%)
---------	------------

8. 7 6	2 2
1 1. 4 7	1 0 0
1 5. 2 8	2 1
1 7. 1 6	2 1
1 7. 5 3	2 3
1 8. 8 0	2 1
2 0. 0 2	2 5
2 2. 5 9	3 5
2 3. 0 2	3 7
2 5. 3 2	2 9
2 5. 4 3	2 3
2 6. 2 7	3 6
2 6. 6 3	3 2
2 7. 0 0	2 9
2 8. 5 7	2 8

## 【請求項9】

結晶が、塩酸塩II型結晶であって、

粉末X線回析において、下記回折角 ( $2\theta$ ) に20%以上の相対強度を示すピークを有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

## 表A-2

回折角 ( $2\theta$ )		
9. 3 7	±	0. 1
1 2. 1 5	±	0. 1
1 2. 5 4	±	0. 1
1 2. 8 8	±	0. 1
2 1. 3 2	±	0. 1
2 1. 4 8	±	0. 1
2 1. 8 2	±	0. 1
2 2. 1 3	±	0. 1

23.16 ± 0.1

24.12 ± 0.1

25.22 ± 0.1

25.95 ± 0.1

## 【請求項10】

結晶が、塩酸塩II型結晶であって、

粉末X線回析において下記の回折角(2θ)および相対強度を示すものである

、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

表2

回折角(2θ)	相対強度(>20%)
9.37	26
12.15	37
12.54	32
12.88	29
21.32	31
21.48	30
21.82	27
22.13	37
23.16	23
24.12	37
25.22	100
<u>25.95</u>	<u>31</u>

## 【請求項11】

結晶が、トルエンスルホン酸塩I型結晶であって、

粉末X線回析において、下記回折角(2θ)に20%以上の相対強度を示すピークを有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

表A-3

回折角(2θ)
4.92 ± 0.1

9. 4 8	± 0. 1
1 5. 7 4	± 0. 1
1 6. 1 7	± 0. 1
1 6. 8 5	± 0. 1
1 7. 1 9	± 0. 1
1 7. 5 5	± 0. 1
1 9. 0 3	± 0. 1
2 1. 1 9	± 0. 1
2 1. 3 6	± 0. 1
2 1. 8 0	± 0. 1
2 2. 3 0	± 0. 1
2 3. 7 5	± 0. 1
2 3. 9 3	± 0. 1
2 4. 3 6	± 0. 1
2 5. 2 7	± 0. 1
2 5. 7 8	± 0. 1
2 6. 8 8	± 0. 1
2 8. 1 5	± 0. 1
2 8. 4 1	± 0. 1

## 【請求項12】

結晶が、トルエンスルホン酸塩I型結晶であって、  
粉末X線回析において下記の回析角（ $2\theta$ ）および相対強度を示すものである  
、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

表13

回折角（ $2\theta$ ）	相対強度（ $>20\%$ ）
4. 9 2	7 7
9. 4 8	6 5
1 5. 7 4	3 6
1 6. 1 7	8 2



16.85	68
17.19	30
17.55	45
19.03	100
21.19	49
21.36	44
21.80	46
22.30	26
23.75	33
23.93	38
24.36	56
25.27	76
25.78	43
26.88	83
28.15	29
28.41	41

## 【請求項13】

結晶が、トルエンスルホン酸塩II型結晶であって、

粉末X線回析において、下記回折角(2 $\theta$ )に20%以上の相対強度を示すピークを有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

表A-4

回折角(2 $\theta$ )
4.86 ± 0.1
9.42 ± 0.1
12.45 ± 0.1
15.83 ± 0.1
16.16 ± 0.1
16.74 ± 0.1
17.31 ± 0.1

17.62 ± 0.1

18.93 ± 0.1

21.17 ± 0.1

21.82 ± 0.1

22.39 ± 0.1

24.03 ± 0.1

24.31 ± 0.1

25.57 ± 0.1

26.01 ± 0.1

27.16 ± 0.1

28.48 ± 0.1

## 【請求項14】

結晶が、トルエンスルホン酸塩II型結晶であって、

粉末X線回析において下記の回析角(2θ)および相対強度を示すものである

、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

表14

回折角(2θ)	相対強度(>20%)
4.86	82
9.42	54
12.45	28
15.83	44
16.16	37
16.74	39
17.31	38
17.62	42
18.93	67
21.17	51
21.82	25
22.39	26

24.03 50

24.31 39

25.57 82

26.01 35

27.16 100

28.48 50

【請求項15】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアを溶解させた非プロトン性極性溶媒に、塩酸と、アルコール性溶媒および／または水とを加え、結晶を析出させることを含んでなる、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩酸塩結晶の製造方法。

【請求項16】

非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドであり、  
アルコール性溶媒および／または水が、エタノールおよび水である、請求項15に記載の製造方法。

【請求項17】

非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドであり、  
アルコール性溶媒および／または水が、1-プロパノールである、請求項15に記載の製造方法。

【請求項18】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩を溶解させた有機溶媒および／または水を冷却して、結晶を析出させることを含んでなる、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩結晶の製造方法。

【請求項19】

前記有機溶媒および／または水が、メタノールと水である、請求項 18 に記載の製造方法。

【請求項 20】

前記有機溶媒および／または水が、N, N-ジメチルアセトアミドであり、かつ、有機溶媒および／または水を冷却した後に、水を滴下しさらに冷却することを含んでなる、請求項 18 に記載の製造方法。

【請求項 21】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアにアセトニトリルを加え、これに p-トルエンスルホン酸-水和物をアセトニトリルに溶かした溶液を滴下して攪拌して、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩を得ることをさらに含んでなる、請求項 18～20 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 22】

請求項 1～14 のいずれか一項に記載の結晶を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 23】

腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、またはカポジ肉腫の治療に用いられる、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの医薬上許容される塩の結晶、またその製造方法に関する。

【0002】

関連技術

腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、

カポジ肉腫等の疾患治療の研究分野では、様々なアプローチによる多くの薬剤が臨床現場において使用されている。しかしながら、化学療法剤による治療では薬剤による副作用や患者の個体間差等の問題が存在し、より優れた薬剤が望まれている。さらに患者のQOL（クオリティー・オブ・ライフ）を考えた場合、薬剤の投与形態に多様性が求められている。

#### 【0003】

例えば、経口投与のための錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、または、非経口投与のための座剤、テープ剤、軟膏剤に処方する場合、原薬は医薬品として製剤上求められる条件、すなわち一定の品質および効果発現を満足する処方を実現することができる物理化学的性質を有することが求められる。また、医薬品としての原薬の製造法は、工業的に安定に製造することができる方法、および工業的な規模での大量生産に適した方法であることが求められる。

#### 【0004】

なお本発明と関連性のある先行技術文献としては下記のものが挙げられる。

#### 【0005】

##### 【特許文献1】

国際公開第WO00/43366号パンフレット

#### 【0006】

##### 【発明の概要】

本発明者らは、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアが、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有効なであることを見出していた。本発明者らは、この化合物およびその合成法について、既に出願（PCT出願（PCT/JPO 2/04279））しているが、ここには、前記化合物の塩の結晶形およびその製造方法については示されていない。

#### 【0007】

本発明者らは、今般、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウ

レアの塩の結晶形には複数の多形が存在し、それらはそれぞれ様々な物理化学的性質の違いがあることを見出した。さらに、その結晶多形のうちのいくつかは、経口剤医薬品に求められる性質を有すること、すなわち、熱的ストレス、物理的ストレスに対して安定であり、また高湿度条件下において安定で、吸湿性の低いものであることを見出した。

#### 【0008】

本発明者らはまた、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩の結晶に内のいくつかについて、その結晶を安定的に供給でき、かつ工業スケールにも適応可能な製造方法を見出した。

本発明はこれら知見に基づくものである。

#### 【0009】

よって、本発明は、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩の結晶であって、経口剤医薬品の用途に好適な特性を有する結晶の提供をその目的としている。

#### 【0010】

そして本発明による塩の結晶は、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの医薬上許容される塩の結晶である。

#### 【0011】

本発明による塩の結晶は、医薬、特に、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療剤として用いることができる。

#### 【0012】

#### 【発明の具体的説明】

#### 本発明による塩の結晶

本発明による塩の結晶は、前記したようにN- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-

イソキサゾリル) ウレアの医薬上許容される塩の結晶である。本発明による結晶は、好ましくは経口医薬製剤に適したものである。

#### 【0013】

ここで前記の医薬上許容される塩とは、医薬製剤としての用途に適したものであることをいい、生体に対して基本的に有害でないものである。

このような医薬上許容される塩としては医薬上許容される無機酸または有機酸から誘導されるもの、すなわち無機酸塩または有機酸塩が挙げられる。好適な酸の例としては、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、臭化水素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、ジ-*p*-トルオイル酒石酸、スルファニル酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。

また本発明において、前記塩には、水和物、アルコール和物、エーテル和物等の形態も包含される。

#### 【0014】

本発明において、好ましい  $N - \{2\text{-クロロ-4-}[(6, 7\text{-ジメトキシ-4-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\} - N' - (5\text{-メチル-3-イソキサゾリル})$  ウレアの塩は、その塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、およびマレイン酸塩からなる群より選択される。

#### 【0015】

$N - \{2\text{-クロロ-4-}[(6, 7\text{-ジメトキシ-4-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\} - N' - (5\text{-メチル-3-イソキサゾリル})$  ウレアの塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、およびマレイン酸塩には、それぞれいくつかの結晶多形が存在する。本発明による塩の結晶は、好ましくはこれらの塩の結晶である。 $N - \{2\text{-クロロ-4-}[(6, 7\text{-ジメトキシ-4-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\} - N' - (5\text{-メチル-3-イソキサゾリル})$  ウレアの塩の結晶は、例えば、後述する例 1～19 に記載のいずれかの方法により製造することができる。

#### 【0016】

### 塩酸塩の結晶

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩酸塩は、I型、II型、またはIII型の結晶形態をとることができる。

#### 【0017】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア塩酸塩のI型結晶は、一塩酸塩一水和物である。該塩酸塩I型結晶の示差走査熱量測定において、120℃付近に吸熱ピークが観測され、熱重量測定において100から160℃の間に3.7%の重量減少が観測され、さらに、水分測定において水分値が3.7%であったことから、該結晶は、一水和物であると判定された。

#### 【0018】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア塩酸塩のI型結晶は、例1に記載の方法により製造することができる。得られる塩酸塩I型結晶は、粉末X線回折において、下記表A-1に示されるよう回折角(2θ)に20%以上の相対強度を示すピークを有し、より詳しくは該結晶は、表1に記載の粉末X線回折パターンを示す。また該塩酸塩I型結晶は、図1に記載の示差走査熱量測定(DSC)チャートを示し、そこでは120℃と190℃付近に吸熱ピークが存在する。さらに該塩酸塩I型結晶は、図2に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明による塩酸塩I型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

#### 【0019】

表A-1

回折角 (2θ)
8.76 ± 0.1
11.47 ± 0.1
15.28 ± 0.1
17.16 ± 0.1



17.53 ± 0.1

18.80 ± 0.1

20.02 ± 0.1

22.59 ± 0.1

23.02 ± 0.1

25.32 ± 0.1

25.43 ± 0.1

26.27 ± 0.1

26.63 ± 0.1

27.00 ± 0.1

---

28.57 ± 0.1

---

## 【0020】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア塩酸塩のII型結晶は、一塩酸塩である。

## 【0021】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア塩酸塩のII型結晶は、例2に記載の方法により製造することができる。得られる塩酸塩II型結晶は、粉末X線回折において、下記表A-2に示されるよう回折角(2θ)に20%以上の相対強度を示すピークを有し、より詳しくは該結晶は、表2に記載の粉末X線回折パターンを示す。また該塩酸塩II型結晶は、図3に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは220℃付近に吸熱ピークが存在する。さらに該塩酸塩II型結晶は、図4に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明による塩酸塩II型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

## 【0022】

表A-2

---

回折角(2θ)

---

9.37 ± 0.1

12.15 ± 0.1

12.54 ± 0.1

12.88 ± 0.1

21.32 ± 0.1

21.48 ± 0.1

21.82 ± 0.1

22.13 ± 0.1

23.16 ± 0.1

24.12 ± 0.1

25.22 ± 0.1

25.95 ± 0.1

【0023】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア塩酸塩のIII型結晶は、一塩酸塩である。

【0024】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア塩酸塩のIII型結晶は、例3に記載の方法により製造することができる。得られる塩酸塩III型結晶は、表3に記載の粉末X線回折パターンを示す。該塩酸塩III型結晶は、図5に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは160℃および220℃付近に吸熱ピークが存在する。また該塩酸塩III型結晶は、図6に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明による塩酸塩III型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

【0025】

硝酸塩の結晶

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの硝酸塩は、I型、またはII型の結晶形態をとることができる。

## 【0026】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硝酸塩のI型結晶は、一硝酸塩である。

## 【0027】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硝酸塩のI型結晶は、例4に記載の方法により製造することができる。得られる硝酸塩I型結晶は、表4に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図7に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは220℃付近に発熱ピークが存在する。また該結晶は、図8に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明による硝酸塩I型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

## 【0028】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硝酸塩のII型結晶は、一硝酸塩である。

## 【0029】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硝酸塩のII型結晶は、例5に記載の方法により製造することができる。得られる硝酸塩II型結晶は、表5に記載の粉末X線回折パターンを示す。また該結晶は、図9に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは120℃付近に吸熱ピークと220℃付近に発熱ピークが存在する。また該結晶は、図10に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明による硝酸塩II型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

## 【0030】

硫酸塩の結晶

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの硫酸塩は、I型、

またはII型の結晶形態をとることができる。

【0031】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硫酸塩のI型結晶は、一硫酸塩である。

【0032】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硫酸塩のI型結晶は、例6に記載の方法により製造することができる。得られる硫酸塩I型結晶は、表6に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図11に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは200℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図12に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明による硫酸塩I型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

【0033】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硫酸塩のII型結晶は、一硫酸塩である。

【0034】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硫酸塩のII型結晶は、例7に記載の方法により製造することができる。得られる硫酸塩II型結晶は、表7に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図13に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは180℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図14に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明による硫酸塩II型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

【0035】

メタンスルホン酸塩の結晶

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのメタンスルホン酸

塩は、I型、II型、III型、IV型、またはV型の結晶形態をとることができる。

【0036】

N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアメタンスルホン酸塩のI型結晶は、メタンスルホン酸塩である。

【0037】

N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアメタンスルホン酸塩のI型結晶は、例8に記載の方法により製造することができる。得られるメタンスルホン酸塩I型結晶は、表8に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図15に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは210℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図16に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるメタンスルホン酸塩I型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

【0038】

N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアメタンスルホン酸塩のII型結晶は、例9に記載の方法により製造することができる。得られるメタンスルホン酸塩II型結晶は、表9に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図17に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは160℃と240℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図18に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるメタンスルホン酸塩II型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

【0039】

N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアメタンスルホン酸塩のIII型結晶は、例10に記載の方法により製造することができる。得られるメタンスルホン酸塩III型結晶は、表10に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図19に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは160℃

と240℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図20に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるメタンスルホン酸塩III型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

#### 【0040】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアメタンスルホン酸塩のIV型結晶は、例11に記載の方法により製造することができる。得られるメタンスルホン酸塩IV型結晶は、表11に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図21に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは120℃と160℃と240℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図22に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるメタンスルホン酸塩IV型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

#### 【0041】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアメタンスルホン酸塩のV型結晶は、例12に記載の方法により製造することができる。得られるメタンスルホン酸塩V型結晶は、表12に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図23に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは160℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図24に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるメタンスルホン酸塩V型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

#### 【0042】

##### トルエンスルホン酸塩の結晶

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアのトルエンスルホン酸塩は、I型、II型、またはIII型の結晶形態をとることができる。

#### 【0043】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアトルエンスルホン酸

塩のI型結晶は、一トルエンスルホン酸塩一水和物である。該トルエンスルホン酸塩I型結晶の示差走査熱量測定において、120℃付近に吸熱ピークが観測され、熱重量測定において100から160℃の間に3.3%の重量減少が観測され、さらに水分測定において水分値が2.8%であったことから、該結晶は一水和物であると判例された。

#### 【0044】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアトルエンスルホン酸塩のI型結晶は、例13に記載の方法により製造することができる。得られるトルエンスルホン酸塩I型結晶は、粉末X線回折において、下記表A-3に示されるよう回折角(2θ)に20%以上の相対強度を示すピークを有し、より詳しくは該結晶は、表13に記載の粉末X線回折パターンを示す。また該トルエンスルホン酸塩I型結晶は、図25に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは120℃と180℃付近に吸熱ピークが存在する。さらに該結晶は、図26に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるトルエンスルホン酸塩I型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

#### 【0045】

表A-3

回折角(2θ)		
4.92	±	0.1
9.48	±	0.1
15.74	±	0.1
16.17	±	0.1
16.85	±	0.1
17.19	±	0.1
17.55	±	0.1
19.03	±	0.1
21.19	±	0.1
21.36	±	0.1

21.80 ± 0.1

22.30 ± 0.1

23.75 ± 0.1

23.93 ± 0.1

24.36 ± 0.1

25.27 ± 0.1

25.78 ± 0.1

26.88 ± 0.1

28.15 ± 0.1

28.41 ± 0.1

## 【0046】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアトルエンスルホン酸塩のII型結晶は、一トルエンスルホン酸塩一水和物である。該トルエンスルホン酸塩II型結晶の示差走査熱量測定において、120℃付近に吸熱ピークが観測され、熱重量測定において100から160℃の間に3.4%の重量減少が観測され、さらに水分測定において水分値が3.1%であったことから、該結晶は一水和物であると判例された。

## 【0047】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアトルエンスルホン酸塩のII型結晶は、例14に記載の方法により製造することができる。得られるトルエンスルホン酸塩II型結晶は、粉末X線回析において、下記表A-4に示されるよう回折角(2θ)に20%以上の相対強度を示すピークを有し、より詳しくは該結晶は、表14に記載の粉末X線回折パターンを示す。また該トルエンスルホン酸塩I型結晶は、図27に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは120℃と180℃付近に吸熱ピークが存在する。さらに該結晶は、図28に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるトルエンスルホン酸塩II型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。



## 【0048】

表A-4

回折角 (2θ)		
4.86	±	0.1
9.42	±	0.1
12.45	±	0.1
15.83	±	0.1
16.16	±	0.1
16.74	±	0.1
17.31	±	0.1
17.62	±	0.1
18.93	±	0.1
21.17	±	0.1
21.82	±	0.1
22.39	±	0.1
24.03	±	0.1
24.31	±	0.1
25.57	±	0.1
26.01	±	0.1
27.16	±	0.1
28.48	±	0.1

## 【0049】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアトルエンスルホン酸塩のIII型結晶は、例15に記載の方法により製造することができる。得られるトルエンスルホン酸塩III型結晶は、表15に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図29に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは120℃と190℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図30に記載の熱量測定チャートを示す。本発明によるトルエンスルホン酸塩III型結晶は典型

的にはこのような特徴を有するものである。

【0050】

マレイン酸塩の結晶

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのマレイン酸塩は、I型、II型、III型、またはIV型の結晶形態をとることができる。

【0051】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアマレイン酸塩のI型結晶は、一マレイン酸塩である。

【0052】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアマレイン酸塩のI型結晶は、例16に記載の方法により製造することができ、得られたマレイン酸塩I型結晶は、表16に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図31に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは190℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図32に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるマレイン酸塩I型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

【0053】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアマレイン酸塩のII型結晶は、一マレイン酸塩である。

【0054】

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアマレイン酸塩のII型結晶は、例17に記載の方法により製造することができる。得られるマレイン酸塩II型結晶は、粉末X線回折において、下記表A-5に示されるよう回折角(2θ)に20%以上の相対強度を示すピークを有し、より詳しくは該結晶は、表17に記載の粉末X線回折パターンを示す。また該マレイン酸塩I型結晶は、図3

3に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは180℃付近に吸熱ピークが存在する。さらに該結晶は、図34に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるマレイン酸塩II型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

## 【0055】

表A-5

回折角 (2θ)		
4.33	±	0.1
8.70	±	0.1
12.19	±	0.1
12.70	±	0.1
14.72	±	0.1
15.88	±	0.1
17.36	±	0.1
22.70	±	0.1
23.06	±	0.1
23.22	±	0.1
23.55	±	0.1
24.06	±	0.1
24.63	±	0.1
25.65	±	0.1
26.06	±	0.1
27.20	±	0.1

## 【0056】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアマレイン酸塩のIII型結晶は、例18に記載の方法により製造することができる。得られるマレイン酸塩III型結晶は、表18に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図35に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは110℃と190℃付

近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図36に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるマレイン酸塩III型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

#### 【0057】

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアマレイン酸塩のIV型結晶は、例19に記載の方法により製造することができる。得られるマレイン酸塩IV型結晶は、表19に記載の粉末X線回折パターンを示す。該結晶は、図37に記載の示差走査熱量測定チャートを示し、そこでは130℃と180℃付近に吸熱ピークが存在する。また該結晶は、図38に記載の熱重量測定チャートを示す。本発明によるマレイン酸塩IV型結晶は典型的にはこのような特徴を有するものである。

#### 【0058】

後述する試験例1の結果は、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、硝酸塩のI型結晶、硫酸塩のI型結晶、メタンスルホン酸塩のI型結晶、トルエンスルホン酸塩のI型結晶、そのII型結晶、マレイン酸塩のI型結晶、および、そのII型結晶が、73℃の高温条件下において優れた安定性を有する結晶であることを示す。

#### 【0059】

試験例2の結果は、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、硝酸塩のI型結晶、メタンスルホン酸塩のI型結晶、トルエンスルホン酸塩のI型結晶、そのII型結晶、マレイン酸塩のI型結晶、および、そのII型結晶が、40℃75%RHの高湿度条件下において、優れた安定性を有する結晶であることを示す。

#### 【0060】

試験例3の結果は、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、硝酸塩のI型結晶、メタンスルホン酸塩のI型結晶、トルエンスルホン酸塩のI型結晶、そのII型結晶、および、マレイン酸塩のII型結晶が、物理的ストレスに対して優れた安定性を示す結晶であることを示す。

#### 【0061】

試験例4の結果は、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、トルエンスルホン酸塩

のI型結晶、そのII型結晶、マレイン酸塩のI型結晶、および、そのII型結晶が、吸湿性の低い結晶であることを示す。

#### 【0062】

医薬化合物を製剤化するには、医薬化合物を一定の品質を維持し、かつ一定の効果発現を発揮できる特定の結晶形態、すなわち、熱的ストレスおよび物理的ストレスに対して安定である結晶形態で処方することが求められる。また医薬化合物は、高湿度条件下において安定であって、吸湿性が低いものであることが望ましい。特に経口医薬製剤とする場合には、結晶形の変化などの物理的変化は、吸収性に直接影響を与えるため、物理的安定性の高い性質を有することが望ましい。

#### 【0063】

よって本発明の好ましい態様によれば、本発明の塩の結晶は、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、硝酸塩のI型結晶、硫酸塩のI型結晶、メタンスルホン酸塩のI型結晶、トルエンスルホン酸塩のI型結晶、そのII型結晶、マレイン酸塩のI型結晶、および、そのII型結晶であり、

より好ましくは、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、硝酸塩のI型結晶、メタンスルホン酸塩のI型結晶、トルエンスルホン酸塩のI型結晶、そのII型結晶、マレイン酸塩のI型結晶、および、そのII型結晶であり、

さらに好ましくは、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、トルエンスルホン酸塩のI型結晶、そのII型結晶、および、マレイン酸塩のII型結晶である。

#### 【0064】

本発明のさらにより好ましい態様によれば、本発明の塩の結晶は、塩酸塩のI型結晶、そのII型結晶、トルエンスルホン酸塩のI型結晶、および、そのII型結晶である。これらの結晶については、安定供給を可能とする工業的な製造を比較的容易に確立することができる。

#### 【0065】

本発明の特に好ましい態様によれば、本発明の塩の結晶は、 $N - \{2\text{-クロロ}-4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\} - N' - (5\text{-メチル}-3\text{-イソキサゾリル})$  ウレア塩酸塩のI型結晶である。塩酸塩I型結

晶は、経口剤医薬品として望ましい理化学的特性をいずれも有している。なお、トルエンスルホン酸塩I型およびII型は、表13および14に記載のように、粉末X線回折パターンが非常に類似しているため、結晶形の混合比率の測定が困難になることがある。また、塩酸塩II型は、げっ歯類への投与液に用いるメチルセルロース水溶液に懸濁中、投与しにくいゲル状に変質し、投与が困難になることがある。

#### 【0066】

##### 本発明の塩の結晶形の製造

本発明によれば、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩酸塩結晶の製造方法であって、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアを溶解させた非プロトン性極性溶媒に、塩酸と、アルコール性溶媒および/または水とを加え、結晶を析出させることを含んでなる方法が提供される。

#### 【0067】

本発明の好ましい態様によれば、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアを、約50℃～沸点までの温度範囲の非プロトン性極性溶媒に溶解させ、次いで溶媒を冷却、好ましくは室温まで冷却して、塩酸と、アルコール性溶媒および/または水とを加え、結晶を析出させることにより、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩酸塩I型またはII型の結晶を得ることができる。

#### 【0068】

塩酸は、好ましくは10～14Nの濃度であり、より好ましくは12N程度である。

非プロトン性極性溶媒は、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドまたはN, N-ジメチルアセトアミドであり、より好ましくはN, N-ジメチルホルム

アミドである。

またアルコール性溶媒および／または水は、好ましくはエタノールおよび水であるか、または1-プロパノールである。

#### 【0069】

本発明の一つの好ましい態様によれば、前記非プロトン性極性溶媒は、N，N-ジメチルホルムアミドであり、かつアルコール性溶媒および／または水は、エタノールおよび水である。この場合、塩酸塩I型結晶を得ることができる。

本発明の別の一つの好ましい態様によれば、前記非プロトン性極性溶媒は、N，N-ジメチルホルムアミドであり、かつアルコール性溶媒および／または水は、1-プロパノールである。この場合、塩酸塩II型結晶を得ることができる。

#### 【0070】

また非プロトン性有機溶媒は、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアに対し、約5～約50倍V/Wの量、好ましくは約7～10倍のV/Wの量であることができる。

#### 【0071】

本発明の別の態様によれば、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア塩酸塩結晶、特に該III型結晶は、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアに、アルコール性有機溶媒、例えば1-ブタノールと、塩酸とを加え、これを溶解させた後、冷却することにより得ることができる。

#### 【0072】

具体例を挙げると、例えば後述する例1～3のいずれかに記載の方法により、該塩酸塩I～III型の結晶を得ることができる。

#### 【0073】

本発明によれば、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアにアルコール性有機溶媒、例えばメタノール、および硝酸を加え、攪拌し濾過し

て得た濾過物を、有機溶媒および／または水に加熱条件下（例えば約100℃下）で溶解させ、これを冷却（例えば、室温または約5℃）し、必要に応じてさらに酢酸エチル等を添加することによって、結晶を析出させ、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの硝酸塩I型またはII型の結晶を得ることができる。

#### 【0074】

前記有機溶媒および／または水としては、例えばメタノールおよび水、またはN, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

#### 【0075】

具体例を挙げると、例えば後述する例4または例5に記載の方法により、該硝酸塩I型またはII型の結晶を得ることができる。

#### 【0076】

本発明によれば、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアにアルコール性有機溶媒、例えばメタノール、および濃硫酸を加え、攪拌し濾過して得た濾過物を、有機溶媒および／または水に加熱条件下（例えば約140℃下）で溶解させ、これを冷却（例えば、約5℃）することによって結晶を析出させることにより、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの硫酸塩I型またはII型の結晶を得ることができる。

#### 【0077】

前記有機溶媒および／または水としては、例えばアセトニトリルおよび水、またはN, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

#### 【0078】

具体例を挙げると、例えば後述する例6または例7に記載の方法により、該硫酸塩I型またはII型の結晶を得ることができる。

#### 【0079】

本発明によれば、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノ



リル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアにアルコール性有機溶媒、例えばメタノール、およびメタンスルホン酸を加え、攪拌し濾過して得た濾過物を、所定の有機溶媒に加熱条件下（例えば約80～100℃下）で溶解させ、これを冷却（例えば、室温または約5℃）し、必要に応じてさらに他の溶媒を添加することによって、結晶を析出させ、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのメタンスルホン酸塩 I～V 型の結晶を得ることができる。

#### 【0080】

前記所定の有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、アセトニトリルとメタノール等が挙げられる。また、前記他の溶媒としては、例えばアセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられる。

#### 【0081】

具体例を挙げると、例えば後述する例8～12のいずれかに記載の方法により、該メタンスルホン酸塩 I～V 型の結晶を得ることができる。

#### 【0082】

本発明によれば、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩を加熱条件下（例えば、約100℃下）溶解させた有機溶媒および／または水を冷却（例えば、室温に冷却）し、必要に応じて水を滴下してさらに冷却（例えば、約5℃に冷却）することにより、結晶を析出させ、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩結晶（I～III型）を得ることができる。

#### 【0083】

前記有機溶媒および／または水としては、例えば、メタノールと水、またはN, N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。

#### 【0084】

またここで有機溶媒および／または水は、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアに対し、約5～約50倍V/Wの量、好ましくは約10～30倍のV/Wの量であることができる。

#### 【0085】

また前記塩の結晶の製造に用いられる、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩は、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアにアセトニトリルを加え、これにp-トルエンスルホン酸一水和物をアセトニトリルに溶かした溶液を滴下して攪拌することにより得ることができる。したがって、本発明による該トルエンスルホン酸塩結晶の製造方法は、このようなトルエンスルホン酸塩を製造する工程をさらに含んでなることができる。

#### 【0086】

本発明の一つの好ましい態様によれば、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩を溶解させたメタノールおよび水を冷却（例えば、室温に冷却）して、結晶を析出させることにより、該トルエンスルホン酸塩のI型結晶を得ることができる。

#### 【0087】

本発明の別の一つの好ましい態様によれば、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのトルエンスルホン酸塩を溶解させたN, N-ジメチルアセトアミドを冷却（例えば、室温に冷却）し、ここに水を滴下しさらに冷却して、結晶を析出させることにより、該トルエンスルホン酸塩のII型結晶を得ることができる。

#### 【0088】

具体例を挙げると、例えば後述する例13～15のいずれかに記載の方法によ

り、該メタンスルホン酸塩 I ~ III 型の結晶を得ることができる。

#### 【0089】

本発明によれば、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのマレイン酸塩を加熱条件下 (例えば、約100℃下) 溶解させた有機溶媒および/または水を冷却 (例えば、室温または約5℃に冷却) し、必要に応じて溶媒 (例えば酢酸エチル等) を滴下してさらに冷却 (例えば、室温に冷却) することにより、結晶を析出させ、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのマレイン酸塩結晶 (I ~ IV 型) を得ることができる。

#### 【0090】

前記有機溶媒および/または水としては、例えば、メタノールと水、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、またはN, N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。

#### 【0091】

また前記塩の結晶の製造に用いられる、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのマレイン酸塩は、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアにメタノールを加え、これにマレイン酸をメタノールに溶かした溶液を滴下して攪拌することにより得ることができる。したがって、本発明による該マレイン酸塩結晶の製造方法は、このようなマレイン酸塩を製造する工程をさらに含んでなることができる。

#### 【0092】

具体例を挙げると、例えば後述する例16 ~ 19のいずれかに記載の方法により、該マレイン酸塩 I ~ IV 型の結晶を得ることができる。

#### 【0093】

本発明の塩の結晶形の用途および医薬組成物

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェ

ニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアは、インビボにおいて腫瘍増殖抑制作用を有する(薬理試験例2、3、および4)。

N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアは、また、インビトロにおいてヒトKDRを安定に発現するNIH3T3細胞をVEGF (vascular endothelial growth factor)で刺激したときに起こるヒトKDR細胞内領域の自己リン酸化活性を阻害する(薬理試験例1)。VEGFがVEGFのレセプターとして細胞膜上に存在するKDRに結合すると、KDR細胞内領域のチロシンキナーゼによる自己リン酸化を介し、MAPK(mitogen-activated protein kinase)の活性化などを引き起こす(Shibuya M, Ito N, Claesson-Welsh L., in Curr. Topics Microbiol Immunol., 237, 59-83 (1999); Abedi, H. and Zachary, I., J. Biol. Chem., 272, 15442-15451 (1997))。MAPKの活性化は血管新生における血管内皮細胞の増殖に重要な役割を担うことが知られている(Merenmies, J. et al., Cell Growth & Differ., 8, 83-10 (1997); Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocr. Rev., 18, 4-25 (1997))。従って本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

#### 【0094】

病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、ならびに固形癌の転移と深く結びついていることが知られており(Folkman, J. Nature Med. 1: 27-31 (1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65 (1996))、N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアは、これらの治療に用いることができる。

#### 【0095】

したがって、N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアは、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫等の治療に有効である。よって、N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-

3-イソキサゾリル) ウレアの塩の結晶は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫、および固形癌の転移等の治療に有効である。

【0096】

本発明によれば、前記したN- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩の結晶を含んでなる医薬組成物が提供される。

【0097】

本発明による医薬組成物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、またはカポジ肉腫等の治療に用いることができる。

【0098】

本発明によれば、本発明による塩の結晶を、薬学上許容される担体と共に哺乳類に投与することを含んでなる、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、またはカポジ肉腫等の治療法が提供される。

【0099】

本発明によるN- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩の結晶は、経口および非経口（例えば、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与方法で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による結晶性化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤形に処方される。

【0100】

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口剤としては、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

【0101】

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

【0102】

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶

セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては、例えば、ジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

#### 【0103】

本発明による医薬組成物中、本発明による結晶性化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

#### 【0104】

投与量は、患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1～100mg/Kg、好ましくは1～50mg/Kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

#### 【0105】

本発明による塩の結晶は、他の医薬と組み合わせて投与することができる。投与は、同時に、または経時的にすることができる。例えば、対象疾患が悪性腫瘍の場合、本発明による化合物により腫瘍を退縮させ、次いで、抗がん剤を投与することにより、腫瘍を効果的に消滅させることができる。抗がん剤の種類や投与間隔は、がんの種類や患者の状態等に依存して決定できる。悪性腫瘍以外の疾患も同様に治療できる。

#### 【0106】

本発明によればさらに、本発明による塩の結晶を、疾患の原因となる組織（例えば、腫瘍組織、網膜症組織、関節リウマチ組織）に接触させて治療する方法が提供される。本発明による結晶性化合物と疾患の原因となる組織との接触は、例えば、全身投与（経口投与等）、局所投与（経皮投与等）により実施できる。

#### 【0107】

#### 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に記載の態様に限定されるものではない。

### 【0108】

製造例: N-[2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアの製造

(1) ニトロ化工程:

#### 【化1】



3,4-ジメトキシアセトフェノン (1500 g) を5~10℃の17%硝酸 (1400 g) に溶解し、67%硝酸 (8430 g) および亜硝酸ナトリウム (18 g) の混合液に、5~10℃で、2~3時間かけてゆっくり滴下した。滴下終了後、1~2時間、5~10℃にて攪拌した。冷水 (7.5 L) を添加し、30分攪拌後、濾過し、水 (30 L) にて洗浄した。濾過物を水 (7.5 L) に加え、重曹水にて中和した後、濾過し、水 (7 L) にて洗浄した。濾過物を減圧乾燥し、3,4-ジメトキシ-6-ニトロアセトフェノン (2164 g) を取得した (収率=87.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{ppm}$ ) ;  $\delta$  2.50 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)

### 【0109】

(2) 還元工程:

#### 【化2】



3,4-ジメトキシ-6-ニトロアセトフェノン (1082 g) に、メタノール (5.4 L)、酢酸 (433 g)、5%パラジウム/カーボン (162 g) を

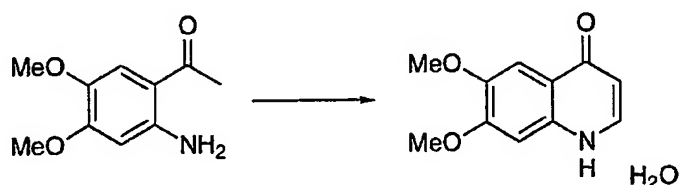
加え、水素ガス加圧 ( $2\text{ Kg/cm}^2$ )、 $40^\circ\text{C}$ にて8時間攪拌した。反応液を濾過後、メタノール (1 L) にて洗浄した。濾液を水酸化ナトリウム水溶液にて中和後、減圧濃縮した。濃縮物に水 (10 L) を加え、一晚攪拌した後、濾過し、水 (7 L) にて洗浄した。濾過物にトルエン (4 L) を加え、 $80^\circ\text{C}$ に加熱し、1時間攪拌した。熱時にてデカンテーションした後、残留物を減圧濃縮した。残留物を濾過し、トルエン (300 mL) にて洗浄した。減圧乾燥し、2-アミノ-4, 5-ジメトキシアセトフェノン (576 g) を取得した (収率=61.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{ppm}$ ) ;  $\delta$  2.56 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 7.11 (s, 1H)

【0110】

(3) 環化工程:

【化3】



2-アミノ-4, 5-ジメトキシアセトフェノン (337 g) にテトラヒドロフラン (THF) (5.3 L) およびナトリウムメトキシド (313 g) を加え、 $20^\circ\text{C}$ で30分攪拌した。 $0^\circ\text{C}$ にて、ギ酸エチル (858 g) を加え、 $20^\circ\text{C}$ にて1時間攪拌した。 $0^\circ\text{C}$ にて、水 (480 mL) を添加し、1 N塩酸にて中和した。析出物を濾過した後、濾過物を水 (2 L) にてスラリー洗浄した。濾過した後、濾過物を減圧乾燥し、6, 7-ジメトキシ-4-キノロン (352 g) を取得した (収率=81.5%)。

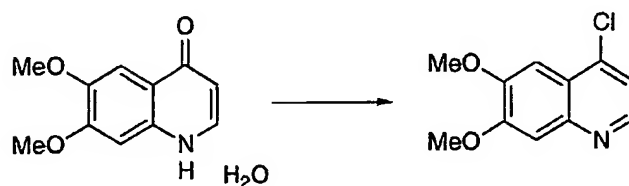
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{ppm}$ ) ;  $\delta$  3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.94 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.76 (d, 1H)

【0111】



## (4) クロロ化工程:

## 【化4】

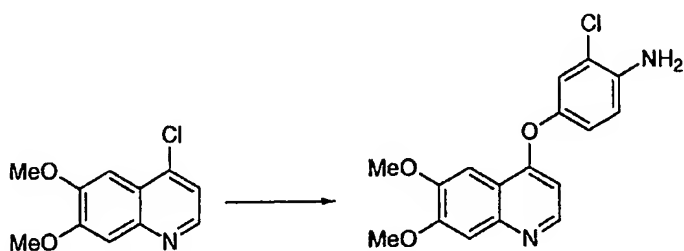


6, 7-ジメトキシ-4-キノロン (1056 g) にトルエン (3 L) および  
 オキシ塩化リン (1300 g) を加え、加熱還流下にて1時間攪拌した。0℃に  
 て、水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。析出物を濾過した後、濾過物を水 (10 L) にてスラリー洗浄した。濾過した後、濾過物を減圧乾燥し、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (928 g) を取得した (収率=87.6%)。  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/ppm) ; δ 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)

## 【0112】

## (5) フェノール部位導入工程:

## 【化5】



4-アミノ-3-クロロフェノール・HCl (990 g) をN, N-ジメチル  
 アセトアミド (6.6 L) に加えた。0℃にてカリウムt-ブトキシド (1452 g) を加え、20℃にて30分攪拌した。4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (825 g) を加えた後、115℃にて5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水 (8.3 L) およびメタノール (8.3 L) を添加し、2時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を水 (8.3 L) にてスラリー洗浄した。濾過した後、濾過物を減圧乾燥し、4-[(4-アミノ-3-クロロフェノール

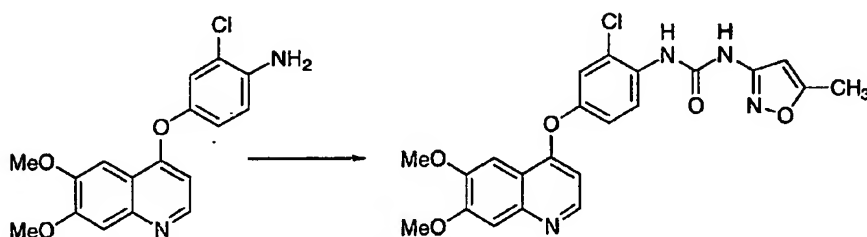
ル) オキシ]ー6, 7-ジメトキシキノリン (852 g) を取得した (収率=69.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ /ppm) ;  $\delta$  3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

【0113】

(6) ウレア化工程:

【化6】



3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (377 g)、ピリジン (1215 g)、N, N-ジメチルアセトアミド (4 L) に、0℃にてクロロ炭酸フェニル (601 g) を滴下し、20℃にて2時間攪拌した。反応液中に、4-[(4-アミノ-3-クロロフェノール) オキシ]ー6, 7-ジメトキシキノリン (847 g) 加え、80℃にて5時間攪拌した。反応液を5℃まで冷却した後、メタノール (8.5 L) および水 (8.5 L) を加え、水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。析出物を濾過した後、濾過物を水 (8.5 L) にてスラリー洗浄した。濾過した後、濾過物を減圧乾燥し、N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (1002 g) を取得した (収率=86.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ /ppm) ;  $\delta$  2.37 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.16 (s, 1H)

## 【0114】

薬理試験例1: ELISA法を用いるKDRリン酸化阻害活性の測定

ヒトKDRをトランスフェクションしたNIH3T3細胞 (Sawano A et al., Cell Growth & Differentiation, 7, 213-221 (1996), "Flt-1 but not KDR/Fk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor") を5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (GIBCO BRL社より購入) で50~70%コンフルエントとなるまで培養した。ハーベストした細胞を同培地でコラーゲンタイプ1コート96ウェル平底プレートに $1.5 \times 10^4$ 個/ウェルとなるように播種し37℃で1晩培養した。0.1%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (N-[2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア) を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。ヒト組換え型血管内皮増殖因子 (以下、VEGFと略す) を最終濃度が100 ng/mlとなるように添加し、37℃で2分間細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) で洗浄後、可溶性緩衝液 (20 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.2% Triton X-100、10% Glycerol、5 mM オルトバナジル酸ナトリウム、5 mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2 mM  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) を50  $\mu$ l 添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

## 【0115】

ELISA用マイクロプレート (Maxisorp; NUNC社より購入) に5  $\mu$ g/ml の抗ホスホチロシン抗体 (PY20; Transduction Laboratories社より購入) を含むリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) を50  $\mu$ l 加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300  $\mu$ l 添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗KDR抗体 (サンタクルーズ社より購入) を室温1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識し

た抗ウサギIg抗体（アマシャム社より購入）を室温1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質（住友ベークライト社より購入）を添加して反応を開始した。適当な発色を得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずVEGFを添加した場合の吸光度を100%のKDRリン酸化活性、薬物及びVEGFを添加していない場合の吸光度を0%のKDRリン酸化活性として各ウェルのKDRリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるKDRのリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質のKDRリン酸化50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を算出した。

#### 【0116】

その結果、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアのKDRリン酸化阻害活性、すなわちKDRリン酸化50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）は、 $< 0.001$ （ $\mu\text{M}$ ）であった。

#### 【0117】

#### 薬理試験例2：ヒト肺癌細胞（LC-6）に対する抗腫瘍活性の測定

ヒト肺癌細胞（LC-6）（実験動物中央研究所から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が100mm<sup>3</sup>程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、20mg/kgとなるように被験化合物（N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア）を、対照群には媒体を9日間毎日、1日1回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のX日目の腫瘍体積をCX、被験化合物投与群の腫瘍体積をTXとし、腫瘍増殖抑制率（TGIR）=  $(1 - TX / CX) \times 100$  を求めた。

#### 【0118】

その結果、この化合物についての腫瘍増殖抑制率（TGIR）は、55.4（%）であった。

#### 【0119】

#### 薬理試験例3：ヌードラットを用いたヒト肺癌細胞（LC-6）に対する抗腫瘍

活性の測定

ヒト肺癌細胞 (LC-6) (実験動物中央研究所から入手) をヌードラットに移植し、腫瘍体積が  $700 \text{ mm}^3$  程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、0.2、0.5、1.0および5.0 mg/kgとなるように被験化合物 (N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア) を、対照群には媒体を14日間毎日、1日1回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のX日目の腫瘍体積をCX、被験化合物投与群の腫瘍体積をTXとし、腫瘍増殖抑制率 (TGIR) =  $(1 - TX/CX) \times 100$  を求めた。

## 【0120】

その結果、この化合物についての腫瘍増殖抑制率 (TGIR) は、下記表B-1の通りであった。

表B-1

投与用量 (mg/kg)	TGIR (%)
0.2	62
0.5	80
1	88

## 【0121】

薬理試験例4:ヌードマウスを用いたヒト肺癌細胞 (A549) またはヒト大腸癌細胞 (LS174T) に対する抗腫瘍活性の測定

ヒト大腸癌細胞 (LS174T) (アメリカンタイプカルチャーコレクションから入手) またはヒト肺癌細胞 (A549) (理化学研究所細胞開発銀行から入手) をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が  $150 \text{ mm}^3$  程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、5および20 mg/kgとなるように被験化合物 (N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア) を、対照群には媒体を9日間毎日、1日1回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のX日目の腫瘍体積をCX、被験化合物

投与群の腫瘍体積をTXとし、腫瘍増殖抑制率(TGIR) =  $(1 - TX/CX) \times 100$ を求めた。

#### 【0122】

その結果、この化合物についての腫瘍増殖抑制率(TGIR)は、下記表B-2の通りであった。

表B-2

癌細胞	投与用量(mg/kg)	TGIR (%)
LS174T	5	65
A549	20	65

#### 【0123】

##### 結晶の製造およびその測定

前記製造例より得られたN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアから、後述する各例のようにしてそれぞれその結晶を製造し、その性質を下記測定法1~4にしたがって測定した。

#### 【0124】

##### 測定法1: 粉末X線回折

結晶のX線回折パターンは、粉末X線回折装置(理学電気(株)製 X線回折RINT DMAX-2000)を使用し、Cu-K $\alpha$ 放射線(40kV、40mA、 $\lambda = 1.541$ オングストローム)により、測定した(スキャンスピード:  $5^\circ/\text{min}$ 、走査範囲:  $5.000 \sim 40.000^\circ$ 、フィルター: K $\beta$ フィルタ)。得られた粉末X線回折パターンから、20%以上の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を求めた。

#### 【0125】

##### 測定法2: 示差走査熱量

結晶の示差走査熱量は、入力補償型示差走査熱量分析装置(PERKIN ELMER製、Pyris 1)により測定した。

まず、試料をアルミ製試料容器に充填し、これを該装置の加熱炉部(サンプル側)に入れ、またリファレンスとして空のアルミ製試料容器を用意し、これを加

熱炉部(リファレンス側)に入れた。次いで所定の温度制御プログラムにしたがって加熱炉部を加熱し、この温度変化による熱量変化を連続的に測定し、記録した。なお測定中は乾燥窒素を一定流量で加熱炉中に流した。得られた示差走査熱量測定チャートから、各結晶の場合についての発熱および吸熱ピークを解析した。

#### 【0126】

##### 測定法3: 熱重量

結晶の熱重量は、熱重量分析装置(熱天秤: 吊り下げ型)(PERKIN ELMER製、TG A7)により測定した。

まず、試料を白金製試料容器に充填し、これを該装置の所定位置に設定した。次いで所定の温度制御プログラムにしたがって、加熱炉部を加熱し、温度変化に伴う試料の質量変化を、該装置により連続的に測定し記録した。得られた質量-時間曲線から、加熱に伴う質量変化の試料採取量に対する相対値(%)を求め、熱重量測定チャートを得た。

#### 【0127】

##### 測定法4: 水分量

結晶中の水分量は、カールフィッシャー法(日本薬局方)を用いた電量滴定法により測定した。

#### 【0128】

##### 例1: 塩酸塩I型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア(1000g)をN, N-ジメチルホルムアミド(7L)に加え、60℃にて完全に溶解させた。室温まで放冷後、12N塩酸(202mL)、エタノール(28L)、水(2.8L)を加え、室温にて攪拌した。結晶が析出したことを確認後、5℃にて一晩攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物をエタノール(5L)にてスラリー洗浄した。濾過した後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア塩酸塩I型結晶(836g)を取得した(収率=74.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ /ppm) ;  $\delta$  2.37 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)

【0129】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表1は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図1は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには120℃と190℃付近に吸熱ピークが示されている。図2は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0130】

表1

回折角 (2 $\theta$ )	相対強度 (>20%)
8.76	22
11.47	100
15.28	21
17.16	21
17.53	23
18.80	21
20.02	25
22.59	35
23.02	37
25.32	29
25.43	23
26.27	36
26.63	32



27.00                      29

28.57                      28

【0131】

例2: 塩酸塩II型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア (2g) をN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) に加え、80℃にて完全に溶解させた。室温まで放冷後、12N塩酸 (202mL) を加え、1時間攪拌した。反応液を80℃まで加熱し、80℃の1-プロパノール (60mL) を加え、80℃にて攪拌した。結晶が析出したことを確認後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア塩酸塩II型結晶 (1.81g) を取得した (収率=83.8%)。

【0132】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表2は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図3は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには220℃付近に吸熱ピークが示されている。図4は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0133】

表2

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
9.37	26
12.15	37
12.54	32
12.88	29
21.32	31

21.48	30
21.82	27
22.13	37
23.16	23
24.12	37
25.22	100
25.95	31

## 【0134】

## 例3: 塩酸塩III型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア (2g) を1-ブタノール (120mL) に加え、12N塩酸 (202mL) を加え、1時間攪拌した。反応液を還流攪拌し、完全溶解したことを確認後、室温まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア塩酸塩III型結晶 (1.81g) を取得した (収率=84.0%)。

## 【0135】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表3は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図5は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには160℃および220℃付近に吸熱ピークが示されている。図6は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

## 【0136】

表3

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
5.07	39

7. 20	100
11. 42	59
14. 58	41
20. 43	42
21. 86	59
23. 75	52
24. 59	53
24. 71	42
25. 18	61
25. 34	60
26. 01	61

## 【0137】

## 例4: 硝酸塩I型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をメタノール (40 mL) に加え、70%硝酸 (1.2 g) を滴下し、室温にて2時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をメタノール (200 mL) および水 (100 mL) 中にて還流攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硝酸塩I型結晶 (2.0 g) を取得した (収率=88.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ /ppm) ;  $\delta$  2.37 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)

## 【0138】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱

量測定、熱重量測定を行った。

表4は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図7は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには220℃付近に吸熱ピークが示されている。図8は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0139】

表4

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
7.23	79
9.50	67
10.91	100
11.89	62
17.95	33
18.93	90
19.80	41
21.90	51
23.64	71
23.83	90
24.43	36
25.51	91
26.12	95
27.40	56
27.56	60
28.34	81
28.95	69
29.06	65

【0140】

例5: 硝酸塩II型結晶の製造

製造例に従って製造したN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシ-4

ーキノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をメタノール (40 mL) に加え、70%硝酸 (1.2 g) を滴下し、室温にて2時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中にて100℃で攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却し、酢酸エチル (20 mL) を滴下し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硝酸塩II型結晶 (2.0 g) を取得した (収率=91.0%)。

## 【0141】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表5は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図9は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには120℃付近に吸熱ピークと220℃付近に発熱ピークが示されている。図10は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

## 【0142】

表5

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
9.08	51
11.78	53
23.33	44
23.45	46
23.66	47
24.80	50
25.91	72
26.22	94
26.49	100

## 【0143】

## 例6: 硫酸塩I型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をメタノール (53 mL) に加え、濃硫酸 (濃度98%) (1.3 g) を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をアセトニトリル (200 mL) および水 (40 mL) 中にて還流攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硫酸塩I型結晶 (1.9 g) を取得した (収率=78.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ /ppm) ;  $\delta$  2.37 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)

## 【0144】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表6は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図11は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには200℃付近に吸熱ピークが示されている。図12は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

## 【0145】

表6

回折角 (2 $\theta$ )	相対強度 (>20%)
8.71	56

9. 4 0	6 3
9. 5 6	4 6
1 2. 3 0	8 1
1 3. 9 8	9 2
1 4. 4 1	5 6
1 5. 1 3	9 7
1 7. 2 8	5 2
2 1. 4 0	3 8
2 1. 9 6	1 0 0
2 5. 3 9	4 0
2 5. 6 1	3 4
2 6. 9 0	3 5

## 【0146】

## 例7: 硫酸塩II型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2. 0 g) をメタノール (53 mL) に加え、濃硫酸 (濃度98%) (1. 3 g) を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中、140℃にて攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア硫酸塩II型結晶 (1. 0 g) を取得した (収率=41. 0%) 。

## 【0147】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表7は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図13は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには180℃付近に吸熱ピークが示されている。図14は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

## 【0148】

表7

回折角 ( $2\theta$ )	相対強度 (>20%)
6.19	76
8.09	33
12.35	78
13.08	33
16.65	100
18.38	38
18.52	45
21.12	29
22.07	59
22.17	69
23.03	39
23.94	38
24.13	34
24.78	32
25.68	42
26.54	35
27.02	33
28.14	33

## 【0149】

例8: メタンスルホン酸塩I型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア(2.0g)をメタノール(50mL)に加え、メタンスルホン酸(1.



3 g) を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルアセトアミド(10 mL)中、80℃にて攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却し、アセトニトリル(30 mL)を滴下した。5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N-[2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアメタンスルホン酸塩I型結晶(1.7 g)を取得した(収率=69.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ /ppm);  $\delta$  2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)

#### 【0150】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表8は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図15は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには210℃付近に吸熱ピークが示されている。図16は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

#### 【0151】

表8

回折角 ( $2\theta$ )	相対強度 (>20%)
5.36	81
8.04	95
9.25	78
18.38	100
18.83	49
19.73	53

20.42	49
21.30	79
22.20	92
22.62	41
24.25	44
24.72	66
25.42	54
26.27	59
26.97	47

## 【0152】

## 例9: メタンスルホン酸塩II型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をメタノール (50 mL) に加え、メタンスルホン酸 (1.3 g) を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をエタノール (120 mL) 中、還流攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアメタンスルホン酸塩II型結晶 (1.9 g) を取得した (収率=80.0%)。

## 【0153】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表9は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図17は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには160℃と240℃付近に吸熱ピークが示されている。図18は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

## 【0154】

表9

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
9.22	100
17.35	54
18.78	58
21.64	56
23.03	45
23.12	45
24.09	49
24.31	60
25.48	81
25.67	79
26.27	79
26.47	84
26.64	78

## 【0155】

## 例10: メタンスルホン酸塩III型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア(2.0g)をメタノール(50mL)に加え、メタンスルホン酸(1.3g)を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中、100℃にて攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアメタンスルホン酸塩III型結晶(1.5g)を取得した(収率=61.0%)。

## 【0156】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱

量測定、熱重量測定を行った。

表10は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図19は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには160℃と240℃付近に吸熱ピークが示されている。図20は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0157】

表10

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
4.82	41
6.35	46
16.33	38
17.48	42
18.81	39
20.58	37
22.73	42
22.98	43
23.10	42
24.59	80
24.67	89
24.93	100
25.58	42

【0158】

例11: メタンスルホン酸塩IV型結晶の製造

製造例に従って製造したN-[2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア(2.0g)をメタノール(50mL)に加え、メタンスルホン酸(1.3g)を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をアセトニトリル(40mL)およびメタノール(10

mL) 中、還流攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアメタンスルホン酸塩IV型結晶 (1.5 g) を取得した (収率=62.0%)。

### 【0159】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表11は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図21は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには120℃と160℃と240℃付近に吸熱ピークが示されている。図22は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

### 【0160】

表11

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
7.70	100
9.21	45
9.98	48
15.32	92
15.85	66
16.77	41
22.02	48
22.14	52
23.35	48
25.34	39
26.62	60
26.76	55

### 【0161】

例 12: メタンスルホン酸塩 V 型結晶の製造

製造例に従って製造した N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をメタノール (50 mL) に加え、メタンスルホン酸 (1.3 g) を滴下し、室温にて 4 時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中、100℃にて攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却した。酢酸エチル (20 mL) を滴下し、室温にて一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアメタンスルホン酸塩 V 型結晶 (2.0 g) を取得した (収率=82.0%)。

【0162】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末 X 線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表 12 は、得られた結晶における >20% の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図 23 は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには 160℃ 付近に吸熱ピークが示されている。図 24 は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0163】表 12

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
6.67	78
18.23	44
18.49	43
19.57	65
19.97	52
20.47	44
20.71	47

20.99	48
22.24	51
22.51	53
22.85	63
23.16	100
24.02	63
24.38	85
24.63	77
24.95	66

## 【0164】

## 例13: トルエンスルホン酸塩I型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア (2.0 g) をアセトニトリル (27 mL) に加え、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.5 g) をアセトニトリル (27 mL) に溶かした溶液を滴下し、室温にて3時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をメタノール (70 mL) および水 (40 mL) 中、還流攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアトルエンスルホン酸塩I型結晶 (2.3 g) を取得した (収率=84.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ /ppm) ;  $\delta$  2.27 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)

## 【0165】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表13は、得られた結晶における $>20\%$ の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図25は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには $120^{\circ}\text{C}$ と $180^{\circ}\text{C}$ 付近に吸熱ピークが示されている。図26は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0166】

表13

回折角 ( $2\theta$ )	相対強度 ( $>20\%$ )
4.92	77
9.48	65
15.74	36
16.17	82
16.85	68
17.19	30
17.55	45
19.03	100
21.19	49
21.36	44
21.80	46
22.30	26
23.75	33
23.93	38
24.36	56
25.27	76
25.78	43
26.88	83
28.15	29



28.41

41

## 【0167】

## 例14: トルエンスルホン酸塩II型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をアセトニトリル (27 mL) に加え、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.5 g) をアセトニトリル (27 mL) に溶かした溶液を滴下し、室温にて3時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 中、100℃にて攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却し、水 (10 mL) を滴下した。5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアトルエンスルホン酸塩II型結晶 (2.3 g) を取得した (収率=84.0%)。

## 【0168】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表14は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図27は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには120℃と180℃付近に吸熱ピークが示されている。図28は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

## 【0169】

表14

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
4.86	82
9.42	54
12.45	28
15.83	44

16. 16	37
16. 74	39
17. 31	38
17. 62	42
18. 93	67
21. 17	51
21. 82	25
22. 39	26
24. 03	50
24. 31	39
25. 57	82
26. 01	35
27. 16	100
28. 48	50

## 【0170】

例15: トルエンスルホン酸塩III型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をアセトニトリル (27 mL) に加え、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.5 g) をアセトニトリル (27 mL) に溶かした溶液を滴下し、室温にて3時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をメタノール (160 mL) 中、還流攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアトルエンスルホン酸塩II型結晶 (2.0 g) を取得した (収率=74.0%)。

## 【0171】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表15は、得られた結晶における $>20\%$ の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図29は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには $120^{\circ}\text{C}$ と $190^{\circ}\text{C}$ 付近に吸熱ピークが示されている。図30は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0172】

表15

回折角 ( $2\theta$ )	相対強度 ( $>20\%$ )
4.94	76
9.53	78
15.69	59
16.22	68
16.80	61
16.98	71
17.11	65
17.51	81
19.14	93
21.36	54
21.89	50
22.25	43
23.31	45
23.44	50
23.71	45
24.03	56
24.45	64
24.86	66
25.03	72
25.21	72
25.48	73

25.59	69
25.92	59
26.04	58
26.61	100
27.11	57
28.04	47
28.18	48
28.55	66
28.85	41

## 【0173】

## 例16: マレイン酸塩I型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア (2.0 g) をメタノール (27 mL) に加え、マレイン酸 (1.5 g) をメタノール (27 mL) に溶かした溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をメタノール (100 mL) および水 (50 mL) 中、還流攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアマレイン酸塩I型結晶 (1.7 g) を取得した (収率=68.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ /ppm);  $\delta$  2.37 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.19 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)

## 【0174】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表16は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度(%)を示す。

また図31は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには190℃付近に吸熱ピークが示されている。図32は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0175】

表16

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
6.30	22
9.82	29
11.68	31
14.25	49
15.27	35
15.66	100
18.86	84
21.85	50
22.12	78
26.22	21
27.37	26
27.62	25
28.13	20

【0176】

例17: マレイン酸塩II型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア (2.0 g) をメタノール (27 mL) に加え、マレイン酸 (1.5 g) をメタノール (27 mL) に溶かした溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をエタノール (30 mL) 中、還流攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌し

た。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアマレイン酸塩II型結晶 (1.9 g) を取得した (収率=76.0%)。

### 【0177】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表17は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図33は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには180℃付近に吸熱ピークが示されている。図34は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

### 【0178】

表17

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
4.33	35
8.70	24
12.19	22
12.70	21
14.72	25
15.88	37
17.36	36
22.70	23
23.06	24
23.22	25
23.55	20
24.06	20
24.63	33
25.65	100

26.06                      51

27.20                      41

【0179】

例18: マレイン酸塩III型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をメタノール (27 mL) に加え、マレイン酸 (1.5 g) をメタノール (27 mL) に溶かした溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、100℃にて攪拌し、完全に溶解後、5℃まで冷却し、そのまま一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアマレイン酸塩III型結晶 (1.6 (g) を取得した (収率=65.0%)。

【0180】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表18は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図35は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには110℃と190℃付近に吸熱ピークが示されている。図36は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0181】

表18

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
6.29	36
8.91	91
12.45	50
14.03	100

16. 14	24
17. 82	54
19. 79	48
20. 44	35
21. 97	67
23. 34	34
23. 53	44
23. 88	35
24. 11	27
24. 59	32
24. 80	37
24. 94	39
25. 42	45
25. 69	52
26. 98	34
27. 28	37
27. 99	39
28. 37	30
28. 53	27

## 【0182】

## 例19: マレイン酸塩IV型結晶の製造

製造例に従って製造したN- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (2.0 g) をメタノール (27 mL) に加え、マレイン酸 (1.5 g) をメタノール (27 mL) に溶かした溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。析出物を濾過した後、濾過物を減圧乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 中、100℃にて攪拌し、完全に溶解後、室温まで冷却した。酢酸エチル (20 mL) を滴下し、室温にて一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾過物を減圧乾燥し、N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-



4-キノリル) オキシ]フェニル] -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル  
) ウレアマレイン酸塩IV型結晶 (1.9 g) を取得した (収率=75.0%)。

【0183】

得られた結晶について、前記した測定法に従って、粉末X線回折、示差走査熱量測定、熱重量測定を行った。

表19は、得られた結晶における>20%の相対強度を有するピークのピーク位置および相対強度 (%) を示す。

また図37は、該結晶の示差走査熱量測定チャートを示し、ここには130℃と180℃付近に吸熱ピークが示されている。図38は、該結晶の熱重量測定チャートを示す。

【0184】

表19

回折角 (2θ)	相対強度 (>20%)
3.62	34
10.37	22
10.57	33
13.30	45
14.00	25
15.47	100
16.62	32
17.42	23
19.53	27
19.76	37
21.18	40
21.48	43
24.14	23
24.52	36
24.69	39
25.21	85

25.54	63
25.76	59
26.11	47
26.23	41
26.84	46
27.57	42
27.77	39
27.95	30

## 【0185】

試験例1: 結晶の加熱(73℃)条件下における安定性

N-[2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアの塩酸塩のI~III型、硝酸塩のI型、硫酸塩のI型、II型、メタンスルホン酸塩のI型、トルエンスルホン酸塩のI型、II型、マレイン酸塩のI型、II型の各結晶を、73℃条件下にて2週間保管した。2週間後、各結晶について粉末X線回析チャートを測定法1にしたがって測定し、高温(73℃)条件下における各結晶の安定性を評価した。

## 【0186】

その結果、塩酸塩のIII型はII型へ(表20参照)、また硫酸塩のII型は新規結晶形へ(表21参照)変化した。それ以外の結晶については、変化が見られず、この高温条件下では安定していることがわかった。

## 【0187】

表20

回折角(2θ)	相対強度(>20%)
9.38	45
12.13	57
12.60	28
12.96	30
20.39	23

21. 31	37
21. 51	34
21. 80	29
22. 15	56
23. 04	31
23. 20	32
24. 24	38
25. 35	100
26. 13	36
26. 58	21

【0188】

表21

回折角 ( $2\theta$ )	相対強度 (>20%)
6. 22	25
8. 69	26
9. 59	24
12. 44	49
13. 91	70
14. 72	40
15. 44	80
17. 30	33
17. 48	31
21. 56	31
21. 97	100
22. 62	37
25. 00	48
25. 19	43
26. 32	47
26. 55	24

27.15	30
29.83	24

## 【0189】

試験例2: 結晶の高湿度(40℃75%RH)条件下における安定性

N-[2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアの塩酸塩のI~III型、硝酸塩のI型、硫酸塩のI型、II型、メタンスルホン酸塩のI型、トルエンスルホン酸塩のI型、II型、マレイン酸塩のI型、II型の各結晶を、40℃75%RH条件下にて2週間保管した。2週間後、各結晶について粉末X線回折チャートを測定法1にしたがって測定し、高湿度(40℃75%RH)条件下における各結晶の安定性を評価した。

## 【0190】

その結果、塩酸塩のIII型はI型へ(表22参照)、硫酸塩のI型はI型+新規結晶形の混合物へ(表23参照)、硫酸塩のII型が新規結晶形へ(表24参照)それぞれ変化した。それ以外の結晶については、変化が見られず、この高湿度条件下では安定していることがわかった。

## 【0191】

表22

回折角(2θ)	相対強度(>20%)
8.74	25
11.46	100
15.28	27
17.53	23
18.79	20
19.99	22
22.58	57
23.01	53
23.36	23
25.35	42

26.25 56

26.60 55

27.01 28

28.55 35

【0192】

表23

回折角 ( $2\theta$ )	相対強度 (>20%)
9.18	54
9.53	34
10.08	24
12.27	33
13.94	33
14.33	23
14.65	30
15.18	100
17.94	23
18.36	24
21.96	42
22.59	22
22.77	25
23.28	22
23.98	21
24.14	21
26.40	23

【0193】

表24

回折角 ( $2\theta$ )	相対強度 (>20%)
10.20	100
15.27	69

15.65	89
20.73	69
22.61	67
22.79	65
24.52	73
25.04	63
25.21	71
25.57	85
25.69	87
26.18	76
26.46	67
27.52	64
27.39	63

## 【0194】

試験例3: 結晶の物理的ストレスに対する安定性

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレアの塩酸塩のI~III型、硝酸塩のI型、硫酸塩のI型、II型、メタンスルホン酸塩のI型、トルエンスルホン酸塩のI型、II型、マレイン酸塩のI型、II型の各結晶を、乳鉢にて粉碎処理した。乳鉢による粉碎は、各結晶の試料約1gを乳鉢（メノウ乳鉢または磁製乳鉢）で粉碎処理した。粉碎前後の各試料について、粉末X線回折チャートを測定法1にしたがって測定し、結晶の物理ストレスに対する安定性を評価した。

## 【0195】

その結果、塩酸塩のIII型（表25）、硫酸塩のI型（表26）、硫酸塩のII型（表27）、マレイン酸塩のI型（表28）について、粉末X線回折のピーク強度の低下が確認された。それ以外の結晶については、変化が見られず、物理的ストレスに対しても安定していることがわかった。

## 【0196】

表25

回折角 ( $2\theta$ )	ピーク強度(粉碎前)	ピーク強度(粉碎後)
5. 07	842	—
7. 20	2162	1412
11. 42	1275	751
14. 58	880	—
20. 43	909	—
21. 86	1282	1115
23. 75	1130	1152
24. 59	1156	1181
24. 71	910	—
25. 18	1313	—
25. 34	1301	1437
26. 01	1329	1254

【0197】

表26

回折角 ( $2\theta$ )	ピーク強度(粉碎前)	ピーク強度(粉碎後)
8. 71	1174	742
9. 40	1320	975
9. 56	964	—
12. 30	1699	1400
13. 98	1944	1213
14. 41	1175	818
15. 13	2045	1621
17. 28	1097	790
21. 40	796	—
21. 96	2101	1642
25. 39	844	1000
25. 61	712	724

26.90                      728                      1160

【0198】

表27

回折角 ( $2\theta$ )	ピーク強度(粉碎前)	ピーク強度(粉碎後)
6.19	1829	1459
8.09	784	676
12.35	1870	1368
13.08	804	646
16.65	2402	1653
18.38	916	913
18.52	1086	731
21.12	687	—
22.07	1423	1638
22.17	1658	—
23.03	945	—
23.94	907	863
24.13	825	664
24.78	773	724
25.68	1008	1017
26.54	844	736
27.02	801	—
28.14	801	746

【0199】

表28

回折角 ( $2\theta$ )	ピーク強度(粉碎前)	ピーク強度(粉碎後)
6.30	1030	799
9.82	1320	1342
11.68	1437	1947
14.25	2239	3348



15. 27	1621	1548
15. 66	4597	3096
18. 86	3864	2020
21. 85	2281	1523
22. 12	3568	2951
26. 22	952	1869
27. 37	1177	1167
27. 62	1151	978
28. 13	931	699

## 【0200】

## 試験例4: 結晶の吸湿性

N- {2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアの塩酸塩のI~III型、硝酸塩のI型、硫酸塩のI型、II型、メタンスルホン酸塩のI型、トルエンスルホン酸塩のI型、II型、マレイン酸塩のI型、II型の各結晶を、40℃75%RH条件下にて2週間保管し、その保管前後における各結晶の重量変化を調べた。重量の変化から、各結晶の吸湿性を評価した。

## 【0201】

その結果、下記表29に示されるように、塩酸塩のI型、II型、トルエンスルホン酸塩のI型、II型、マレイン酸塩のI型、および、II型の各結晶については、吸湿性の低い結晶であることがわかった。一方、塩酸塩のIII型、硝酸塩のI型、硫酸塩のI型、メタンスルホン酸塩のI型の各結晶について吸湿性が高いことが認められた。

## 【0202】

表29

塩結晶形	2日後	1週間後	2週間後
塩酸塩I型	0.00%	0.01%	0.00%
塩酸塩II型	0.30%	0.29%	0.20%
トルエンスルホン酸塩I型	0.29%	0.24%	0.25%

トルエンスルホン酸塩II型	0.84%	0.70%	0.80%
マレイン酸塩I型	0.46%	0.41%	0.53%
マレイン酸塩II型	0.60%	0.42%	0.57%
塩酸塩III型	1.06%	1.49%	1.93%
硫酸塩I型	4.20%	4.21%	4.25%
硝酸塩I型	2.04%	2.22%	2.22%
メタンスルホン酸塩I型	2.58%	2.70%	2.84%

## 【0203】

## 薬理試験例5：塩酸塩I型結晶に関する抗腫瘍活性の測定

ヒト肺癌細胞(LC-6) (実験動物中央研究所から入手)、ヒト肺癌細胞(Calu-6) (アメリカンタイプカルチャーコレクションから入手)、ヒト大腸癌細胞(SW620) (アメリカンタイプカルチャーコレクションから入手)、またはヒト大腸癌細胞(Colo205) (東北大学加齢医学研究所附属医用細胞資源センターから入手)をヌードマウスに移植し、それぞれの平均腫瘍体積が約100mm<sup>3</sup>程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群5匹ずつに群分けをし、20mg/kgとなるように被験化合物(N-[2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア塩酸塩I型結晶)を、対照群には媒体(0.5%メチルセルロース水溶液)を14日間毎日、1日1回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のX日目の腫瘍体積をCX、被験化合物投与群の腫瘍体積をTXとし、腫瘍増殖抑制率(TGIR) = (1 - TX/CX) × 100を求めた。

## 【0204】

その結果、この被験化合物のそれぞれの細胞に対する腫瘍増殖抑制率(TGIR)は、下記表Cに示される通りであった。

表C

癌細胞	TGIR (%)	X(日)(投与開始日を0)
LC-6 (ヒト肺癌)	80.4 (最大TGIR)	14 (投与終了日翌日)
Calu-6 (ヒト肺癌)	59.8	14

	63.5 (最大TGIR)	17
SW620 (ヒト大腸癌)	60.9	14
	62.0 (最大TGIR)	18
Colo205 (ヒト大腸癌)	73.7 (最大TGIR)	14

**【図面の簡単な説明】****【図1】**

図は、例1で得られた塩酸塩I型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

**【図2】**

図は、例1で得られた塩酸塩I型結晶の熱重量測定チャートである。

**【図3】**

図は、例2で得られた塩酸塩II型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

**【図4】**

図は、例2で得られた塩酸塩II型結晶の熱重量測定チャートである。

**【図5】**

図は、例3で得られた塩酸塩III型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

**【図6】**

図は、例3で得られた塩酸塩III型結晶の熱重量測定チャートである。

**【図7】**

図は、例4で得られた硝酸塩I型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

**【図8】**

図は、例4で得られた硝酸塩I型結晶の熱重量測定チャートである。

**【図9】**

図は、例5で得られた硝酸塩II型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

**【図10】**

図は、例5で得られた硝酸塩II型結晶の熱重量測定チャートである。

**【図11】**

図は、例6で得られた硫酸塩I型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

**【図12】**

図は、例6で得られた硫酸塩I型結晶の熱重量測定チャートである。

## 【図13】

図は、例7で得られた硫酸塩II型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

## 【図14】

図は、例7で得られた硫酸塩II型結晶の熱重量測定チャートである。

## 【図15】

図は、例8で得られたメタンスルホン酸塩I型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

## 【図16】

図は、例8で得られたメタンスルホン酸塩I型結晶の熱重量測定チャートである。

## 【図17】

図は、例9で得られたメタンスルホン酸塩II型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

## 【図18】

図は、例9で得られたメタンスルホン酸塩II型結晶の熱重量測定チャートである。

## 【図19】

図は、例10で得られたメタンスルホン酸塩III型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

## 【図20】

図は、例10で得られたメタンスルホン酸塩III型結晶の熱重量測定チャートである。

## 【図21】

図は、例11で得られたメタンスルホン酸塩IV型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

## 【図22】

図は、例11で得られたメタンスルホン酸塩IV型結晶の熱重量測定チャートである。

## 【図23】

図は、例12で得られたメタンスルホン酸塩V型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図24】

図は、例12で得られたメタンスルホン酸塩V型結晶の熱重量測定チャートである。

【図25】

図は、例13で得られたトルエンスルホン酸塩I型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図26】

図は、例13で得られたトルエンスルホン酸塩I型結晶の熱重量測定チャートである。

【図27】

図は、例14で得られたトルエンスルホン酸塩II型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図28】

図は、例14で得られたトルエンスルホン酸塩II型結晶の熱重量測定チャートである。

【図29】

図は、例15で得られたトルエンスルホン酸塩III型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図30】

図は、例15で得られたトルエンスルホン酸塩III型結晶の熱重量測定チャートである。

【図31】

図は、例16で得られたマレイン酸塩I型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図32】

図は、例16で得られたマレイン酸塩I型結晶の熱重量測定チャートである。

【図33】

図は、例17で得られたマレイン酸塩II型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図34】

図は、例17で得られたマレイン酸塩II型結晶の熱重量測定チャートである。

【図35】

図は、例18で得られたマレイン酸塩III型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図36】

図は、例18で得られたマレイン酸塩III型結晶の熱重量測定チャートである。

【図37】

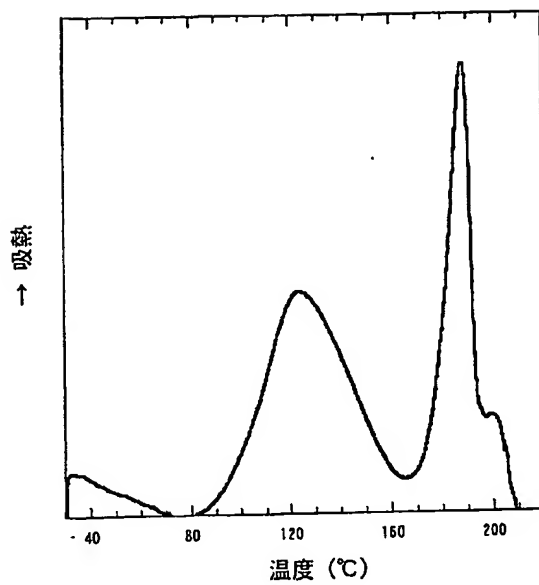
図は、例19で得られたマレイン酸塩IV型結晶の示差走査熱量測定チャートである。

【図38】

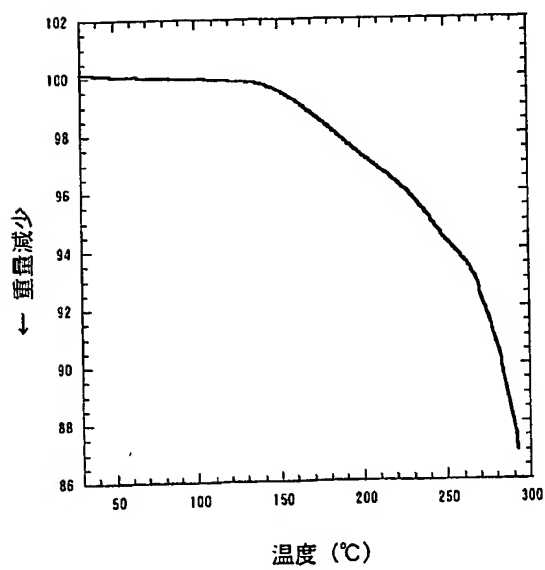
図は、例19で得られたマレイン酸塩IV型結晶の熱重量測定チャートである。

【書類名】 図面

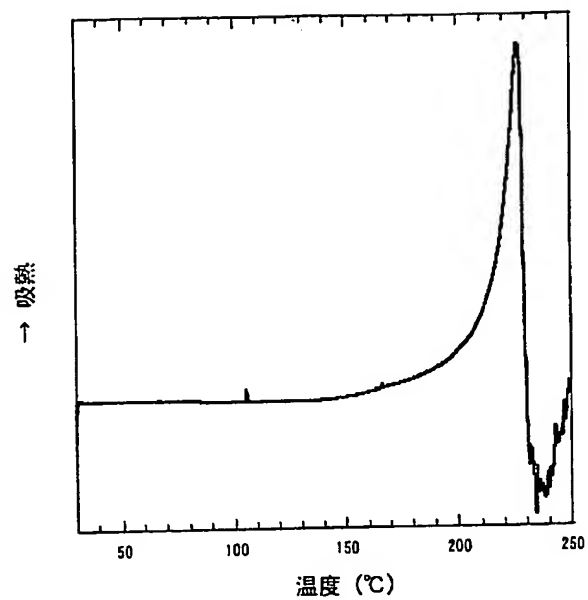
【図1】



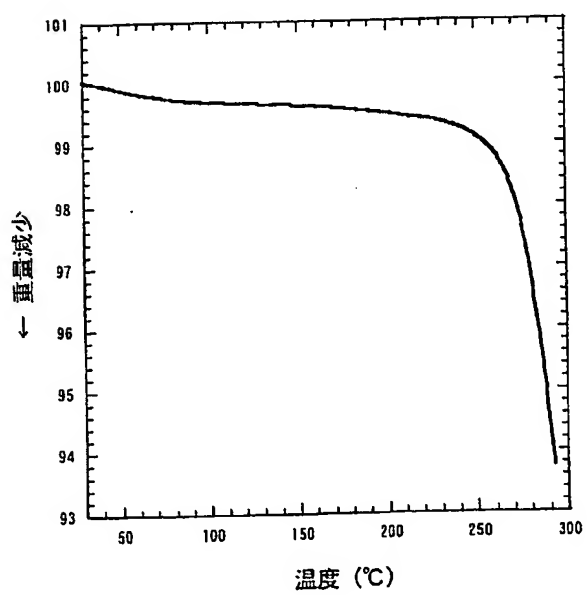
【図2】



【図3】

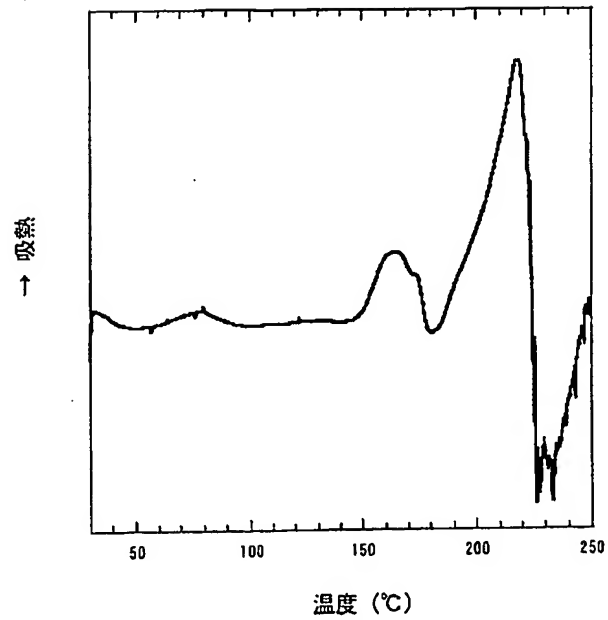


【図4】

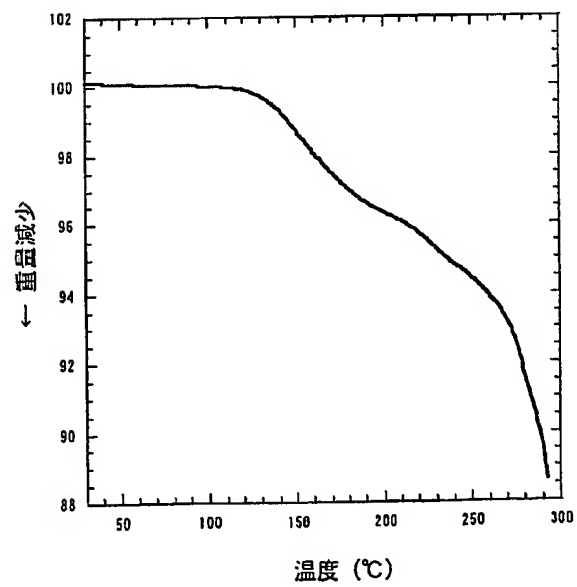




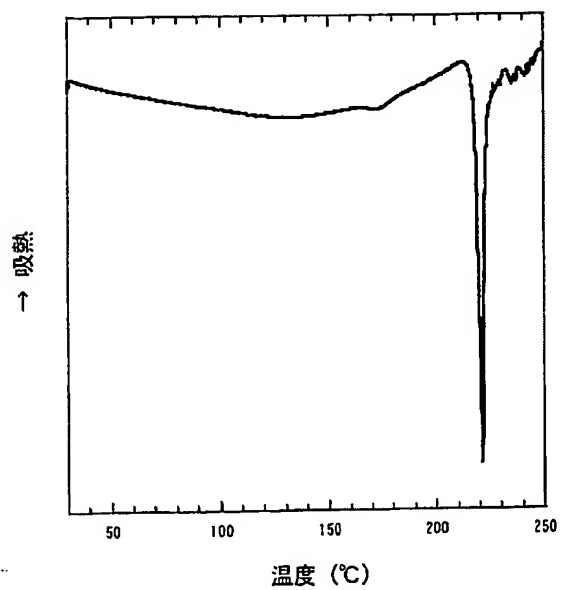
【図5】



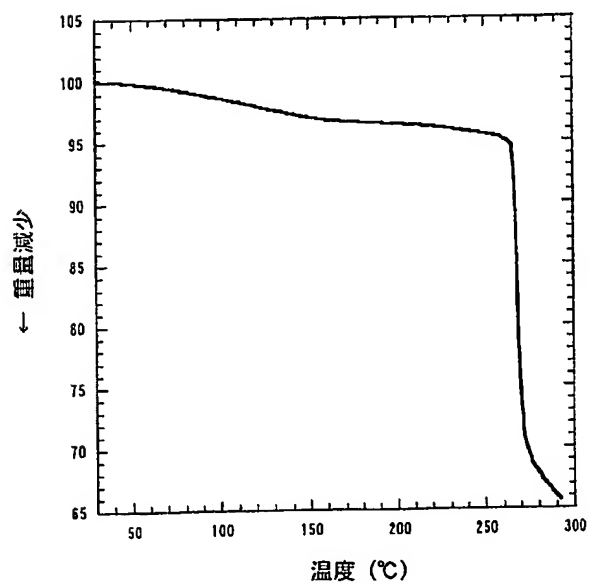
【図6】



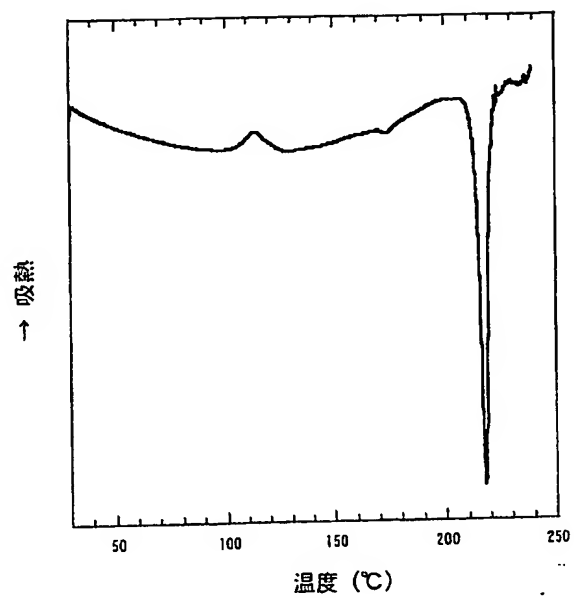
【図7】



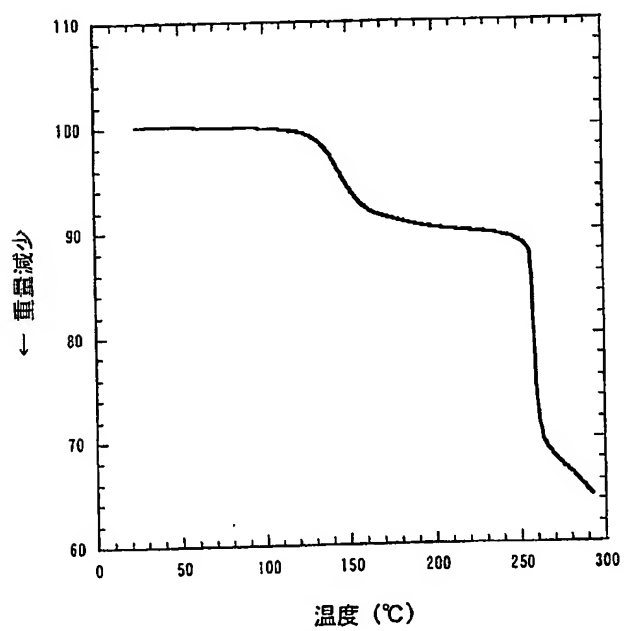
【図8】



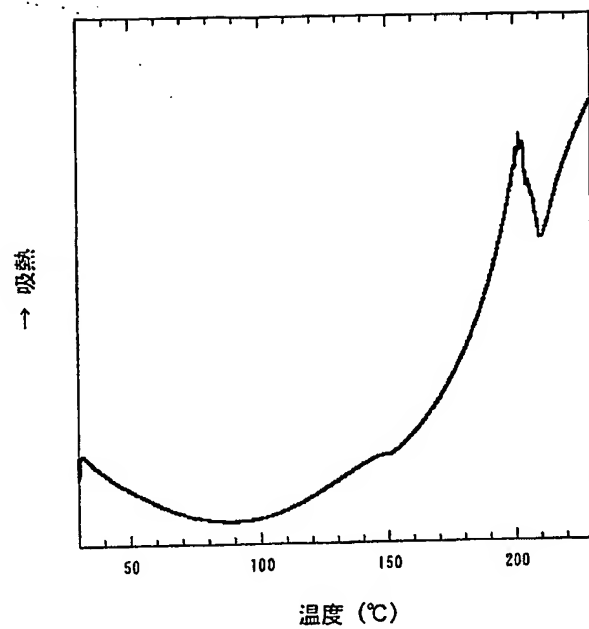
【図9】



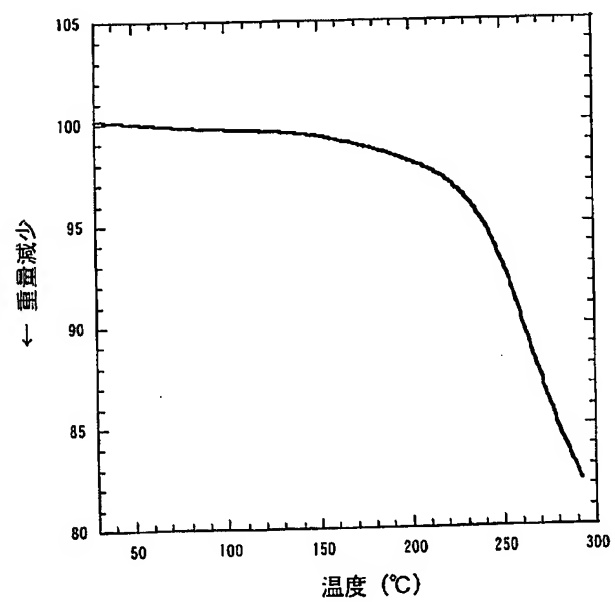
【図10】



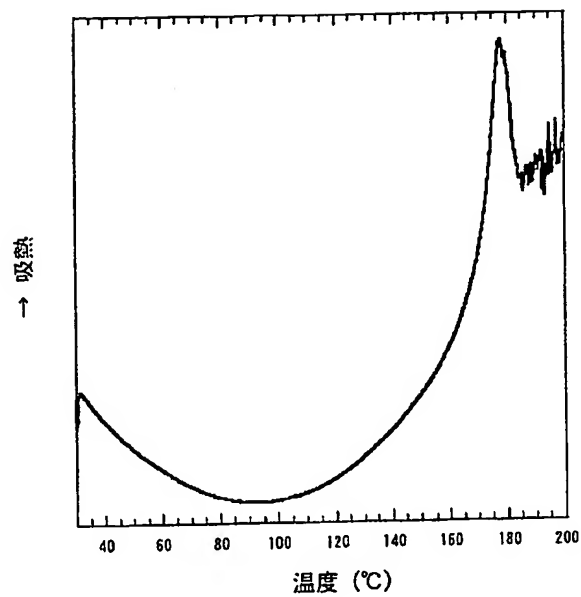
【図11】



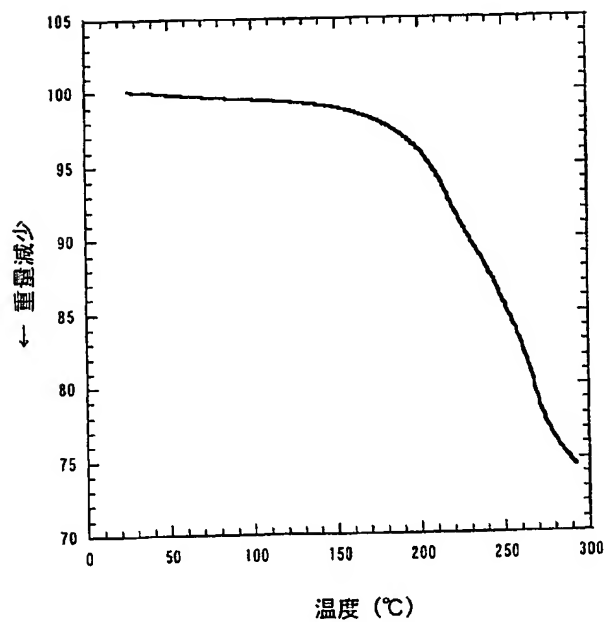
【図12】



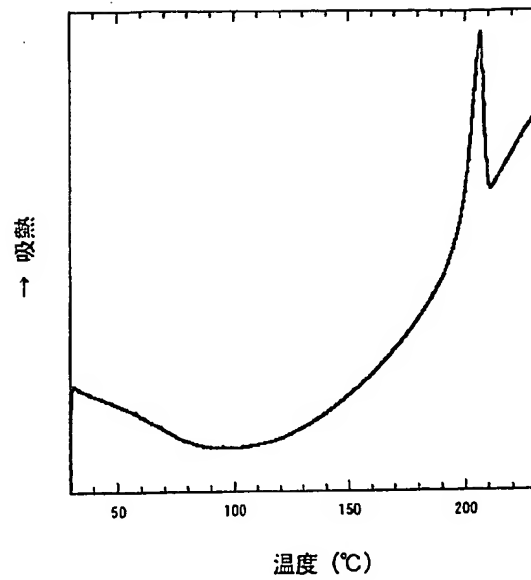
【図13】



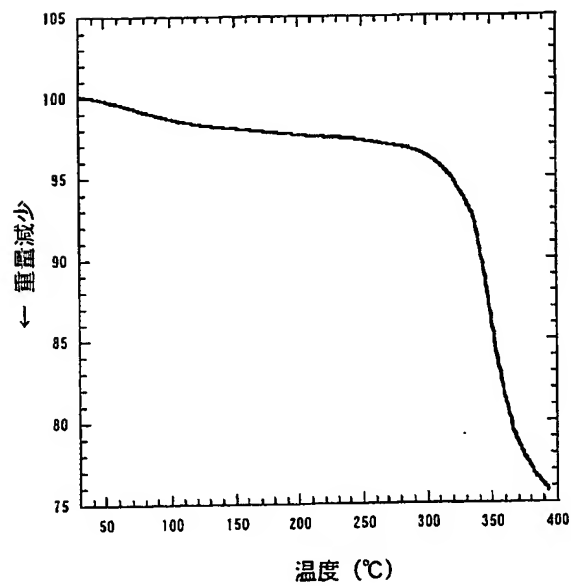
【図14】



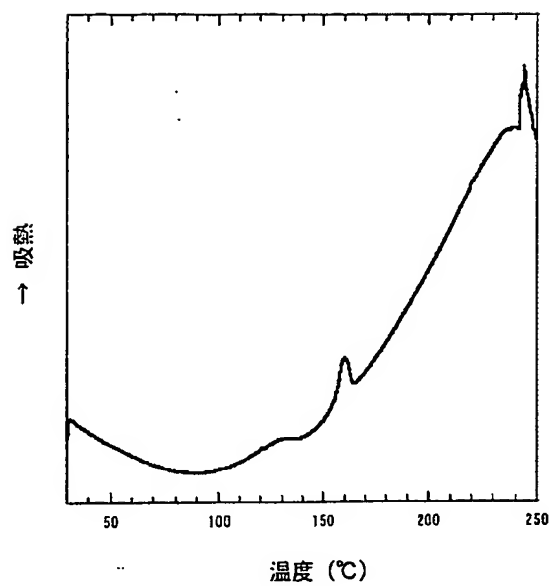
【図15】



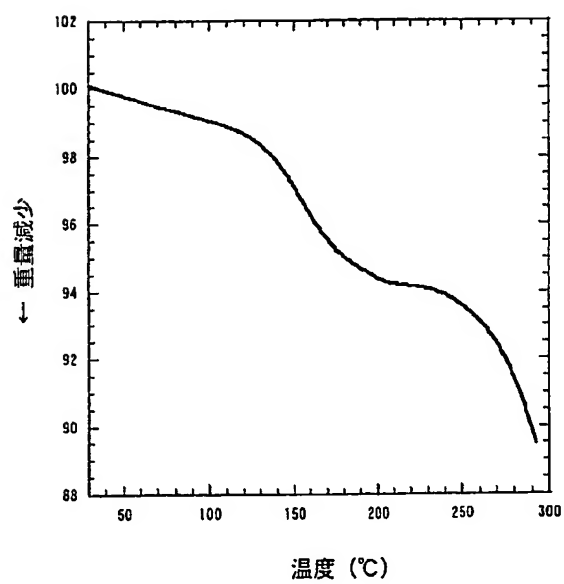
【図16】



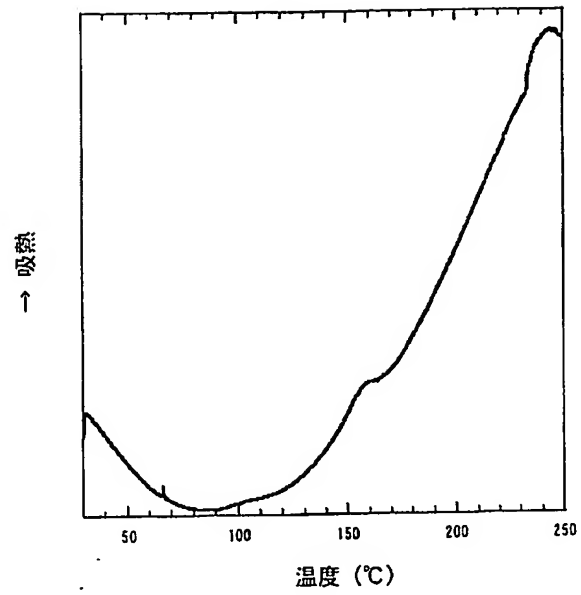
【図17】



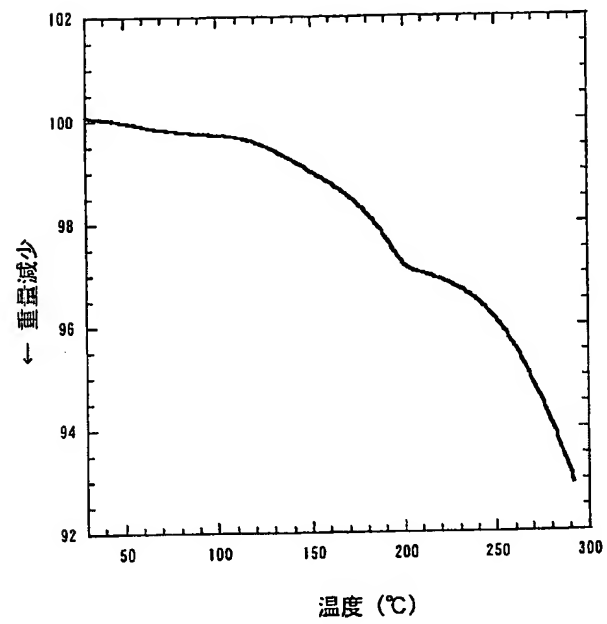
【図18】



【図19】

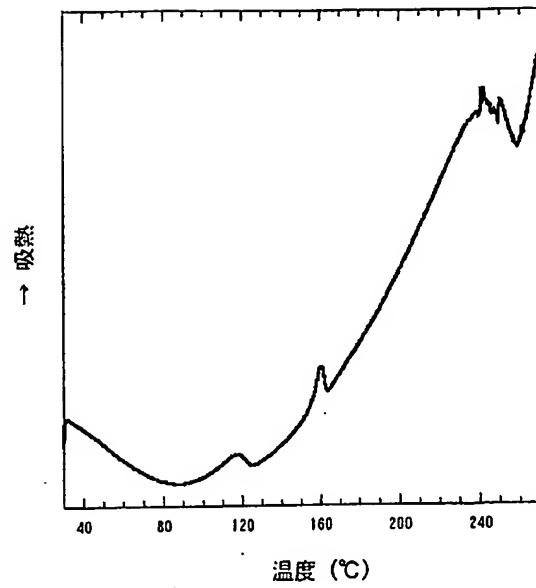


【図20】

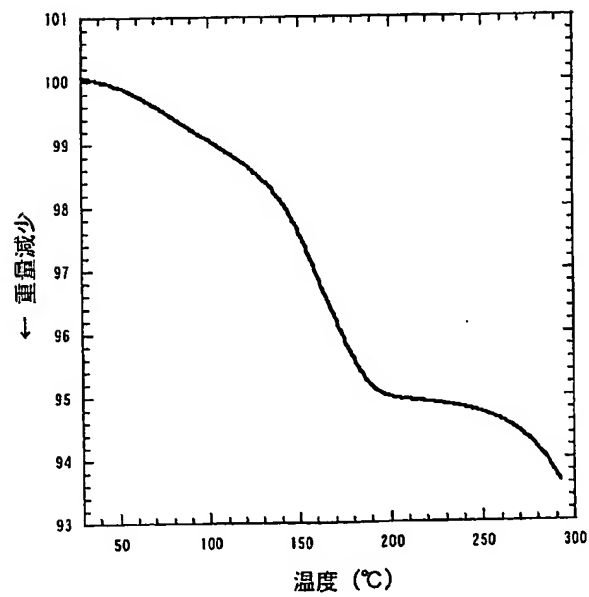




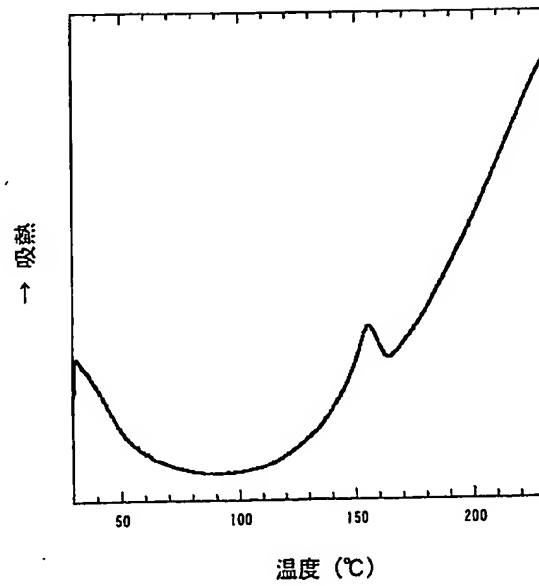
【図21】



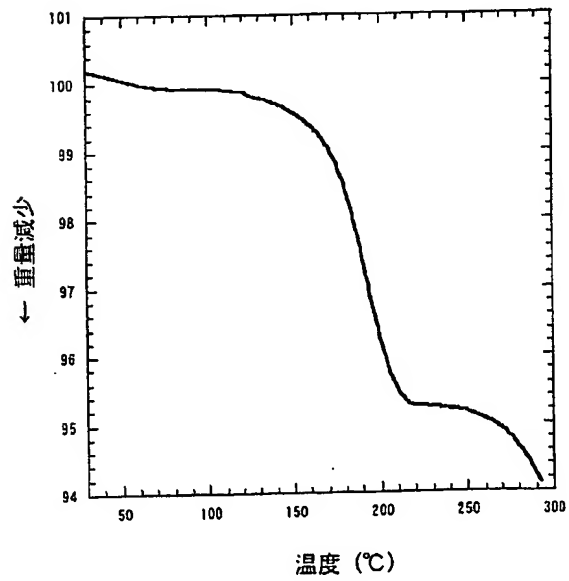
【図22】



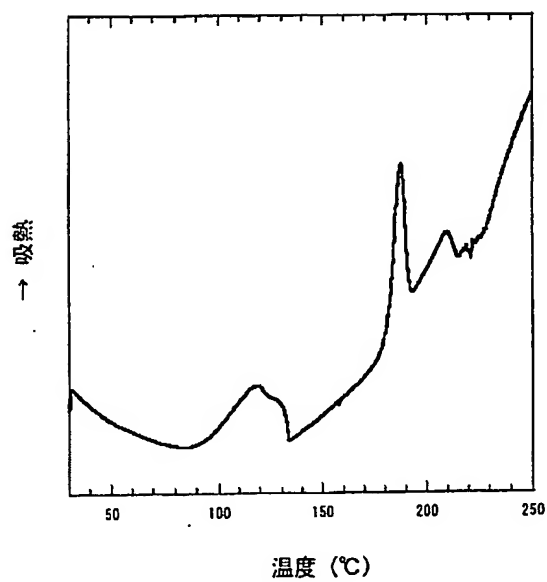
【図23】



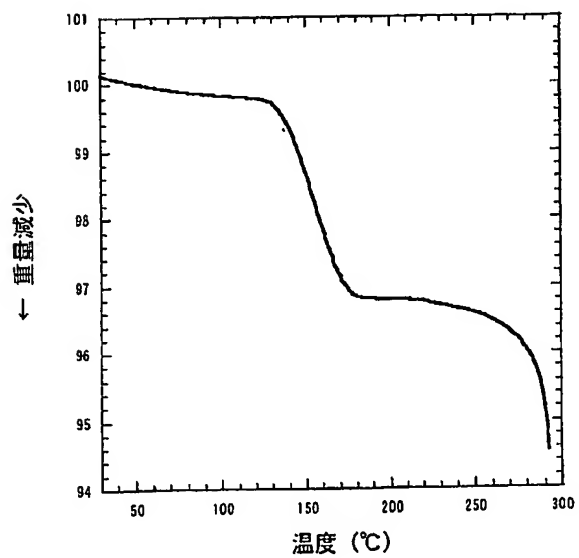
【図24】



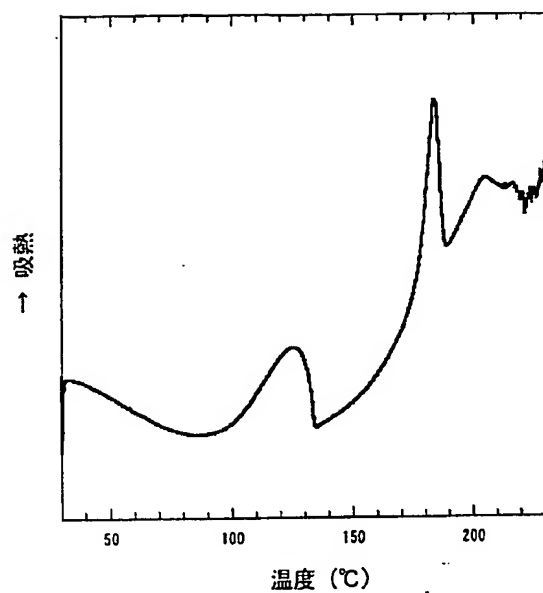
【図 25】



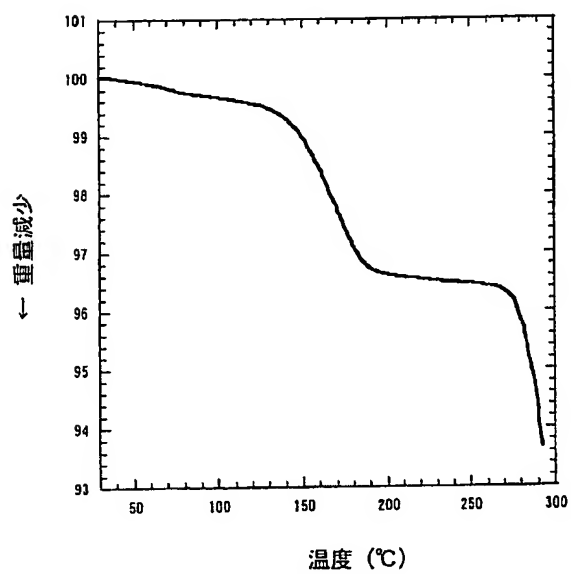
【図 26】



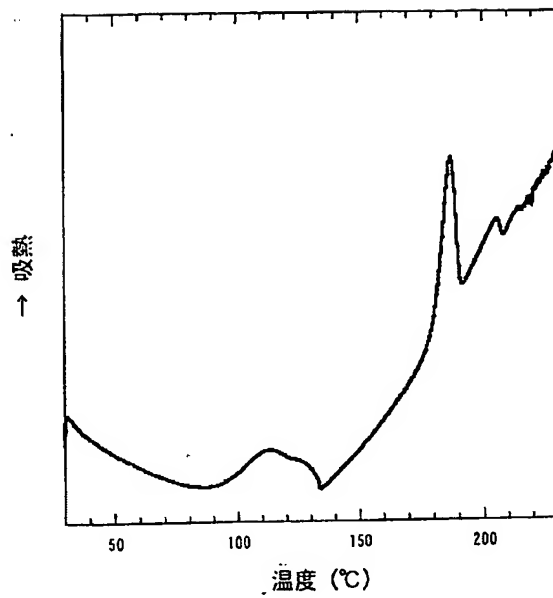
【図27】



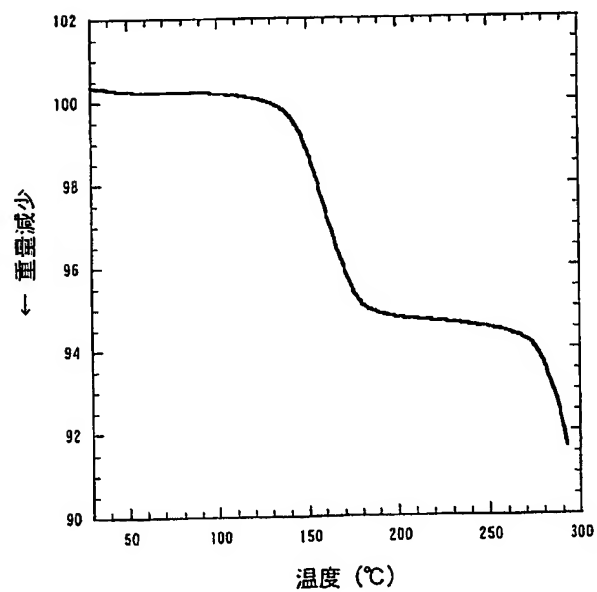
【図28】



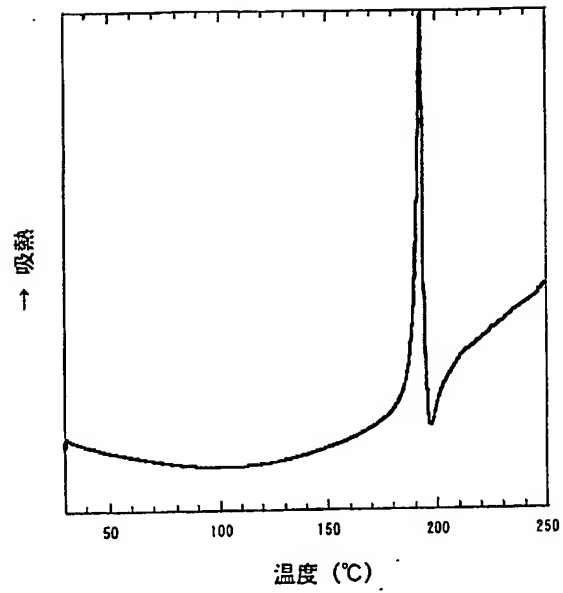
【図29】



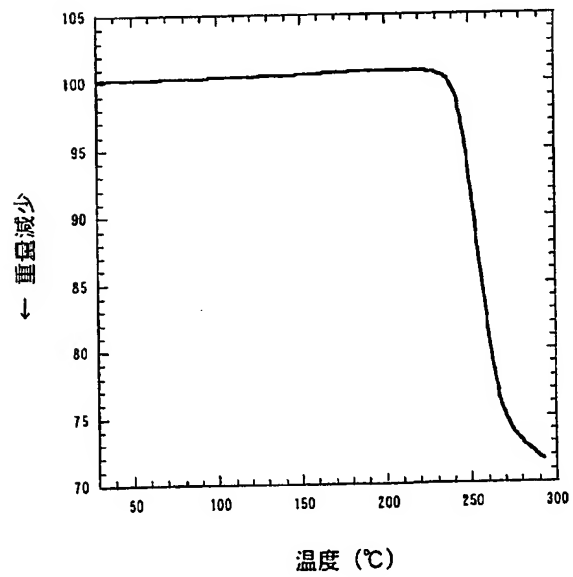
【図30】



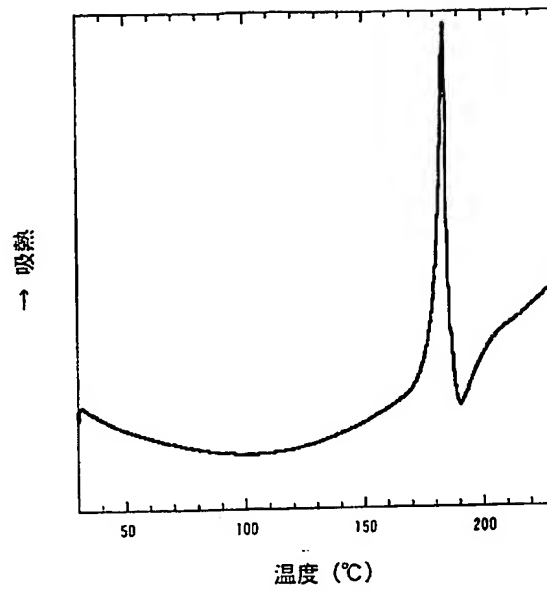
【図 3 1】



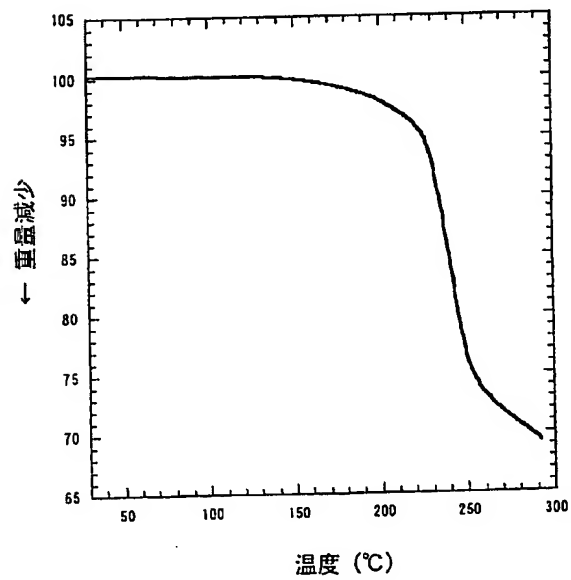
【図 3 2】



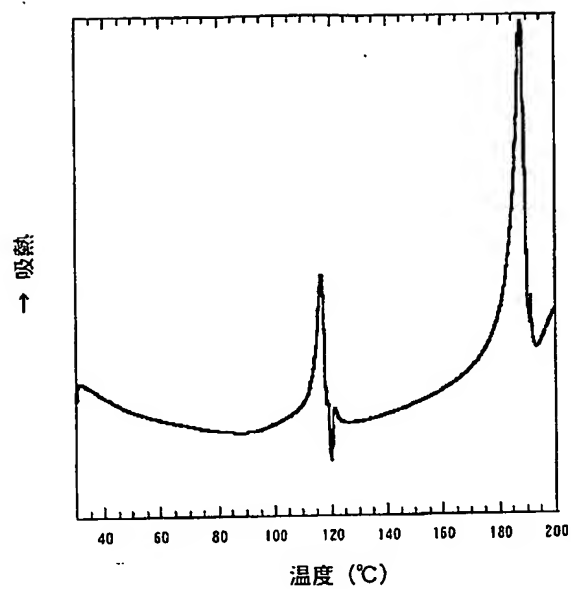
【図33】



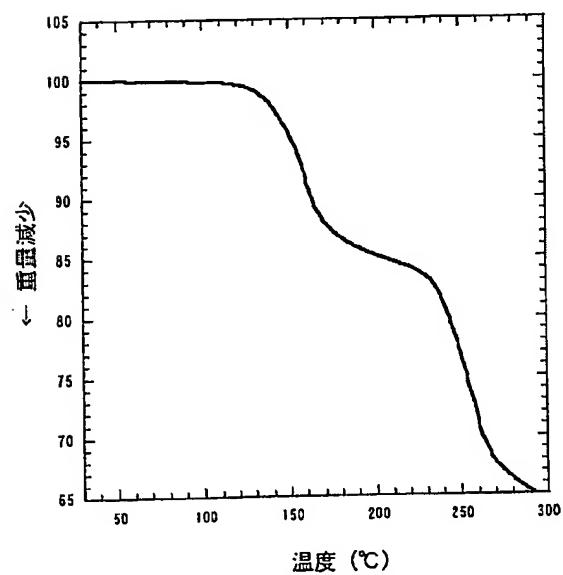
【図34】



【図 35】

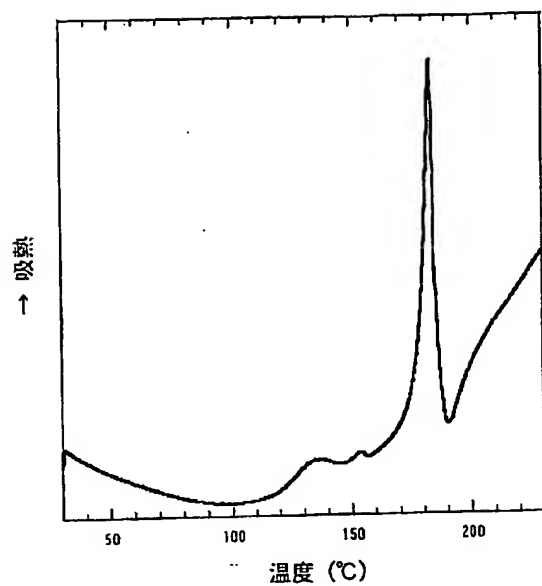


【図 36】

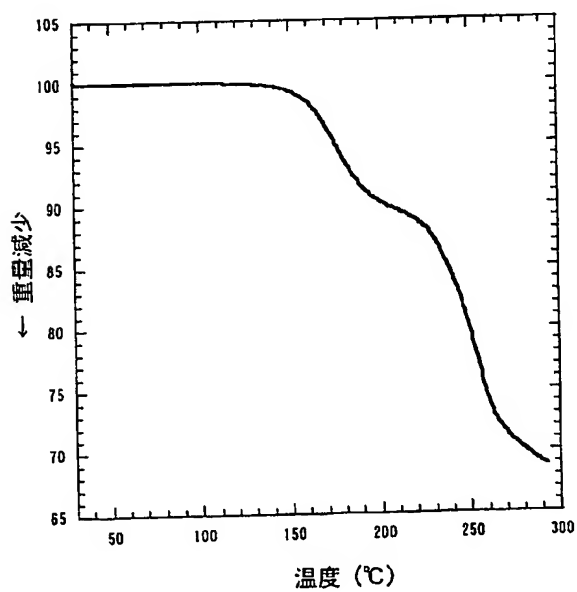




【図37】



【図38】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】  $N - \{2\text{-クロロ-4-}[(6, 7\text{-ジメトキシ-4-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\} - N' - (5\text{-メチル-3-イソキサゾリル})$  ウレアの塩の結晶であって、経口剤医薬品の用途に好適な特性を有する結晶を提供すること。

【解決手段】 本発明によれば、 $N - \{2\text{-クロロ-4-}[(6, 7\text{-ジメトキシ-4-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\} - N' - (5\text{-メチル-3-イソキサゾリル})$  ウレアの医薬上許容される塩の結晶が提供される。

【選択図】 図1

特願2002-306101

出願人履歴情報

識別番号

[000253503]

1. 変更年月日

1995年 6月14日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区新川二丁目10番1号

氏 名

麒麟麦酒株式会社